

7

Influence des stress précoces sur la puberté et la croissance

Ce chapitre porte sur les effets des événements adverses précoces sur les circuits neuroendocriniens des réponses adaptatives au stress, à court et à long terme. Ces effets sont décrits au niveau des principaux axes endocriniens impliqués dans la croissance et le développement pubertaire.

Concepts de stress, homéostasie, allostasie

La capacité d'un organisme à s'adapter à son environnement est d'une importance vitale (McEwen, 1999). La vie existe à travers le maintien d'un équilibre dynamique complexe de l'environnement interne appelé « homéostasie » qui constitue un défi constant face aux forces adverses intrinsèques ou extrinsèques, réelles ou perçues : les agents stressants (Habib et coll., 2001). Le milieu intérieur est le concept original de Claude Bernard (1868) selon lequel l'environnement interne est maintenu dans un équilibre constant même si les conditions du monde environnant changent. Précisant ce concept, Cannon proposa en 1929 le terme d'homéostasie. Ce terme est issu du grec *homo* (même, comme) et *stasis* (se tenir, posture). Cannon a été le premier à étudier les variations des réponses physiologiques aux conditions environnementales menaçantes (Cannon, 1929). Cet auteur fonde sa proposition sur l'idée selon laquelle des états stables comme le taux de glucose, la température corporelle et l'équilibre acido-basique sont étroitement régulés. Cette stabilité nécessite que toute tendance au changement rencontre automatiquement des facteurs de résistance. Lorsqu'il y a dans l'environnement un changement important ou imprévisible, nouveau ou menaçant, les mécanismes de réponses au stress sont activés. Ces réponses nécessitent l'intervention de l'ensemble du système nerveux central et périphérique, entraînent des réponses neuroendocrines et immunitaires qui activent des fonctions adaptatives de survie et plus tard, assurent un retour à l'équilibre des *patterns* homéostatiques. Dans ce cadre, le stress est défini comme une situation qui menace ou est perçue comme une menace de l'homéostasie. Le terme de stress a été inventé par Hans Selye en 1935 (Selye, 1935). Cependant, chacun a sa propre com-

préhension du stress et il est difficile de trouver une définition acceptée par tous. Le stress peut être considéré comme un concept multidimensionnel construit autour de trois éléments :

- les stimuli ou agents stressants pouvant être positifs ou négatifs ;
- l'évaluation cognitive de l'agent stressant dépendant des expériences vécues antérieurement par l'individu et de sa capacité à anticiper l'expérience stressante ;
- la réponse physiologique résultante de l'organisme.

Ces trois composantes font référence au concept de réponse au stress de Selye comme un « syndrome général d'adaptation » organisé en trois étapes (Selye, 1976). La première étape est une réaction générale d'alarme, durant laquelle plusieurs systèmes biologiques – incluant les axes neuroendocriniens – sont activés en réponse à l'agent stressant. La seconde étape met en œuvre la résistance de l'organisme qui conduit au retour à la normale des systèmes biologiques activés. Si le stimulus stressant est maintenu, l'organisme va perdre de la résistance et entrer dans une phase d'épuisement, considérée comme la troisième phase du syndrome.

Les conséquences de cette activation physiologique sont multiples : mobilisation d'énergie (acides gras libres, glycérol, glucose, acides aminés) issue des nutriments en stock (triglycérides, glycogène, protéines) et arrêt du stockage d'énergie, augmentation du tonus cardiovasculaire et pulmonaire pour faciliter l'alimentation en oxygène et en glucose, ralentissement des processus d'anabolisme jusqu'à ce que l'urgence aiguë soit la survie avec suppression de la digestion, de la croissance cellulaire, des fonctions reproductives (en particulier des fonctions gonadiques), des réponses inflammatoires et immunitaires (Sapolsky, 1992). Simultanément, la cognition est modifiée, avec une tendance à l'aiguïssement des seuils sensoriels : adaptation logique pour gérer une situation d'urgence. Au même moment, des mécanismes de rétrocontrôle négatif sont activés pour contrecarrer l'activation physiologique et réinstaller l'équilibre interne de l'organisme. Si ces mécanismes de rétrocontrôle réussissent, l'organisme sera capable de gérer la situation stressante, éliminer sa source et conduira le sujet à avoir des comportements adaptés : le stress est alors une réponse adaptative qui rend l'organisme capable de gérer les stimuli menaçants quotidiennement rencontrés. Les comportements adaptés consistent en un état d'éveil, d'alerte et de vigilance accru, ainsi qu'une augmentation des capacités cognitives. Si la source de stress se prolonge et/ou est incontrôlable, les mécanismes de rétrocontrôle échouent à restaurer l'équilibre ou un nouvel équilibre, la réponse au stress est inadéquate et peut être associée à différents états pathologiques tels que l'hypertension, une cardiomyopathie, des ulcères..., ainsi que des troubles du sommeil et de l'humeur. Actuellement en contradiction avec l'homéostasie (« constance dans la stabilité »), un modèle alternatif de régulation appelé « allostasie » (« stabilité ou homéostasie dans le changement ») est proposé.

112 Il suggère que le but de la régulation n'est pas la constance (Sterling et Eyer,

1988). L'altération des capacités d'un organisme à répondre aux agents stressants comme par exemple une réponse inadéquate, excessive ou prolongée, conduit à une augmentation de la charge allostatique, puis à une « surcharge allostatique » c'est-à-dire à une réduction de la plasticité des systèmes biologiques permettant habituellement l'adaptation aux challenges environnementaux. Cette « surcharge allostatique » est à l'origine de l'apparition de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, de maladies métaboliques comme le diabète insulino-résistant ou l'obésité, de maladies psychiatriques... (McEwen, 1998). Bien que de nombreux individus vivent des événements stressants sans pour autant développer de pathologies, le stress semble être un facteur déclenchant chez ceux qui ont une vulnérabilité particulière, déterminée par des facteurs génétiques ou des expériences précoces (McEwen et Sapolsky, 1995).

Effets d'une hyperactivation chronique de la réponse au stress chez l'homme

L'adaptation de l'organisme implique des mécanismes de réponse au stress activant des circuits centraux et périphériques : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), le système sympathique et le système limbique. L'axe HHS et l'axe sympatho-adrénergique ne sont pas des entités séparées mais exercent entre eux des contrôles réciproques. Leurs réponses sont sous le contrôle d'afférences excitatrices ou inhibitrices modulant l'activité du noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN) qui contrôle la libération de la corticolibérine (*Corticotropin Releasing Hormone*, CRH), de la vasopressine (VP) et d'autres neuropeptides dans les capillaires portes hypothalamo-hypophysaires (De Kloet et coll., 1998). La sécrétion de CRH et de VP conduit à la libération de l'adrénocorticotropine (ACTH) par les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure. L'ACTH active le cortex des glandes surrénales qui répondent par la libération de glucocorticoïdes. Selon les agents stressants, d'autres facteurs tels que l'angiotensine II, diverses cytokines et des lipides inflammatoires sont sécrétés et agissent sur l'hypothalamus, l'hypophyse ou le cortex des glandes surrénales, potentialisant leurs activités (Bornstein et Chrousos, 1999). L'inhibition du PVN implique surtout le rétrocontrôle exercé par les glucocorticoïdes sur leurs récepteurs localisés dans le PVN et le système limbique, en particulier au niveau de l'hippocampe.

Les corticostéroïdes liés préférentiellement aux récepteurs hippocampiques de type I (minéralocorticoïdes) semblent impliqués dans le maintien de l'activité de base de l'axe HHS, tandis que les récepteurs aux glucocorticoïdes (type II) sont impliqués dans la restauration de l'homéostasie par les corticostéroïdes dans un mode réactif (De Kloet et coll., 1998) c'est-à-dire après l'activation de l'axe corticotrope. Ces mécanismes de rétrocontrôle négatif

jouent un rôle crucial dans la seconde phase du syndrome général d'adaptation de Selye et servent à limiter la durée de l'exposition de l'ensemble des tissus aux glucocorticoïdes, ce qui minimise les effets cataboliques, lipogéniques, inhibiteurs de la physiologie reproductive et immunosuppressifs de ces hormones (Chrousos, 1997).

L'axe HHS interagit principalement avec trois circuits du système nerveux central : le système dopaminergique mésocorticolimbique, aussi nommé circuit de récompense, le complexe amygdalo-hippocampique et le noyau arqué de l'hypothalamus appartenant au système neuronal à proopiomélanocortine (POMC). Tous les trois sont activés pendant le stress et en retour influencent l'activité de l'axe HHS. Au total, l'axe HHS interagit avec les centres hypothalamiques contrôlant la thermorégulation, l'appétit et la satiété comme avec les axes neuroendocriniens contrôlant la croissance, la fonction thyroïdienne, la fonction gonadotrope et avec le système immunitaire (Chrousos et Gold, 1992 ; Habib et coll., 2001). Une élévation des concentrations hypothalamiques en CRH a des effets anorexigènes. Par ailleurs, l'augmentation rapide de la concentration du neuropeptide Y (NPY), une substance orexigène, stimule la sécrétion de CRH (Liu et coll., 1994), et en parallèle, inhibe le système noradrénergique sympathique au niveau du locus coeruleus et active le système parasymphatique, facilitant ainsi la digestion et le stockage de nutriments (Egawa et coll., 1991). En revanche, la leptine, un polypeptide stimulant la satiété secrété par le tissu adipeux est un puissant inhibiteur du NPY hypothalamique et un stimulant des neurones à POMC du noyau arqué qui secrètent l'alpha-MSH, un autre puissant anorexigène qui agit à travers les récepteurs de la mélanocortine de type 4 (Rahmouni et Haynes, 2001 ; Raposinho et coll., 2001).

L'axe de la croissance (axe somatotrope) est inhibé à différents niveaux durant la réponse au stress. L'activation prolongée de l'axe HHS entraîne la suppression de la sécrétion de l'hormone de croissance (*Growth Hormone* ou GH). Les glucocorticoïdes inhibent l'action de IGF-I (*Insulin like Growth Factor-I*) l'un des principaux médiateurs des effets de la GH ainsi que l'action d'autres facteurs de croissance sur leurs tissus cibles. Les enfants porteurs d'un syndrome de Cushing (caractérisé par une hypercortisolémie) ont une croissance retardée ou stoppée et atteignent une taille adulte d'environ 7,5 à 8 cm en dessous de leur taille attendue (Magiakou et coll., 1994). Un mécanisme majeur par lequel les glucocorticoïdes rendent les tissus résistants à l'IGF-I est l'inhibition de l'action des acteurs nucléaires de ce facteur de croissance tel que l'hétérodimère Jun-Fos aussi connu sous le nom de facteur de transcription AP-1. L'interaction de AP-1 avec les régions promotrices des gènes dont il module l'expression est compromise par l'interaction des récepteurs aux glucocorticoïdes activés avec les mêmes régions promotrices de l'ADN (Bamberger et coll., 1996).

Par ailleurs, l'élévation des taux de CRH induisant la sécrétion de somatostatine et par conséquent l'inhibition de la sécrétion de GH a été supposée

comme un mécanisme potentiel de la suppression chronique de sécrétion de GH liée au stress. Notons que l'élévation intense des concentrations de GH dans le sérum pouvant apparaître dans le cadre de la réponse au stress ou suivre l'administration de glucocorticoïdes, est due le plus souvent à la stimulation des éléments de réponse aux glucocorticoïdes présents dans la région promotrice du gène de la GH (Raza et coll., 1998). Mais dans plusieurs troubles liés au stress avec une hyperactivité de l'axe HHS, les concentrations de GH et/ou IGF-I sont significativement plus basses et la réponse GH à une injection intraveineuse de glucocorticoïdes est limitée (Uhde et coll., 1992).

Le « nanisme psychosocial » est un terme utilisé pour décrire une taille très réduite chez des enfants ou adolescents liée à des causes émotionnelles ou à des abus psychologiques ou physiques. Ce phénomène représente un autre exemple des effets délétères d'une hyperactivité de l'axe du stress sur la croissance. Ces enfants présentent une baisse significative de sécrétion de GH qui est totalement restaurée en quelques jours si l'enfant est extrait de son environnement défavorable (Skuse et coll., 1996). Les enfants prématurés montrent un risque accru de retard de croissance ou de développement, spécialement après une hospitalisation prolongée dans une unité de soins intensifs. Comme dans le cas du nanisme psychosocial, ces effets pourraient résulter d'un trouble de l'attachement dans l'enfance (Goodfriend, 1993). L'activation de l'axe HHS chez le fœtus peut aussi conduire à un retard de croissance *in utero* mis en évidence par des concentrations élevées de CRH, d'ACTH et de cortisol chez des enfants présentant un retard de croissance gestationnel (Goland et coll., 1993). Le syndrome d'inhibition chez l'enfant implique généralement une amygdale hyperactive ou hyper réactive conduisant à des peurs excessives et prolongées, de l'anxiété et un système du stress hyperactif associé à un hippocampe hypoactif incapable d'inhiber et de limiter l'activité de l'axe du stress et de l'amygdale. Les conséquences somatiques prévisibles de l'hyperactivité de l'axe du stress vont inclure une croissance et une puberté retardées, des aspects du syndrome métabolique X tels qu'une obésité viscérale, une résistance à l'insuline, de l'hypertension, une dyslipidémie, des maladies cardiovasculaires et de l'ostéoporose (Chrousos et coll., 1999). Un phénomène corollaire à l'effet suppressif sur l'axe de la croissance est l'inhibition de la fonction thyroïdienne après un stress. L'activation de l'axe HHS est associée à une diminution de la production de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) (Benker et coll., 1990). Durant un stress inflammatoire, les cytokines inflammatoires telles que TNF-alpha, IL-1 et IL-6 activent la sécrétion de CRH et inhibent la fonction thyroïdienne (Chrousos, 1997).

L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ou axe gonadotrope est inhibé à tous les niveaux par les différentes composantes de l'axe HHS. La CRH, les glucocorticoïdes et les cytokines inflammatoires suppriment la sécrétion de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) via la stimulation des neurones à

POMC du noyau arqué (Rivier et coll., 1986 ; Vamvakopoulos et Chrousos, 1994 ; Pau et Spies, 1997). La leptine joue un rôle majeur « permissif » dans l'activité de l'axe gonadotrope. De faibles concentrations en leptine sont impliquées dans la suppression de l'activité gonadique observée lors de famines et dans les anorexies (Chrousos et Gold, 1999). Il a été suggéré que l'élévation de la concentration de leptine joue un rôle dans la puberté et peut servir de signal qui informe l'hypothalamus sur la présence de ressources caloriques nécessaires pour la fonction reproductive (Mantzoros, 2000). Néanmoins, la suppression de la fonction gonadique causée par une activation chronique de l'axe HHS a été démontrée chez des coureurs très entraînés des deux sexes ainsi que chez les danseurs de ballet (Luger et coll., 1987). Les glucocorticoïdes n'ont pas seulement des effets inhibiteurs sur la sécrétion de GH et de stéroïdes sexuels, mais sont aussi des antagonistes de l'action de ces hormones sur le catabolisme du tissu graisseux (lipolyse) et sur l'anabolisme des muscles et des os (Chrousos, 1996). Ainsi, l'activation chronique de l'axe HHS peut être impliquée dans l'augmentation de l'adiposité viscérale, une diminution de la masse maigre (os et muscles) et la suppression de l'activité ostéoblastique (synthèse osseuse). En effet, le phénotype d'obésité centrale (obésité ayant pour origine un dysfonctionnement du système nerveux central), avec une diminution de la masse maigre et l'ostéoporose est observée chez les patients atteints du syndrome de Cushing et les patients atteints du syndrome métabolique (ou dysmétabolique) X (obésité viscérale, résistance à l'insuline, dyslipidémie, hypertension, hypercoagulation, apnées du sommeil), qui présentent souvent une augmentation de l'activité de l'axe HHS (Chrousos, 2000).

En résumé, l'activité de l'axe HHS est impliquée dans la régulation de fonctions primordiales pour la vie de l'individu, telles que la croissance et la reproduction. Les effets d'une hyper-activation chronique de l'axe HHS associée à la suppression des fonctions gonadiques, de croissance, thyroïdienne et immunitaires, pourraient favoriser l'émergence de divers états pathologiques, tels que la dépression, l'anorexie, le syndrome métabolique X (obésité, diabète insulino-résistant...), la malnutrition, le nanisme psychosocial, des troubles thyroïdiens...

Influence précoce de l'environnement dans le développement de la réponse au stress : les données des modèles animaux

L'hyper-activation chronique de l'axe HHS peut être déterminée par de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Les périodes critiques du développement (période périnatale, enfance et adolescence) sont des moments de forte plasticité et de grande sensibilité aux stress. Des stress pendant ces périodes peuvent affecter de manière permanente les comportements et les fonc-

tions physiologiques telles que la croissance, le métabolisme, les fonctions gonadiques et les réponses inflammatoires et immunitaires (Chrousos, 1996 ; Maccari et coll., 2003 ; Seckl, 2004 ; de Kloet et coll., 2005).

La plasticité prénatale des systèmes physiologiques vis-à-vis de facteurs environnementaux agissant sur la mère ou le fœtus conditionnerait la mise en place des fonctions différenciées d'un organe ou d'un système tissulaire qui normalement prépare de façon optimale l'animal non encore né aux conditions environnementales *ex utero*. Dans des conditions extrêmes telles que le stress ou la malnutrition, la descendance de mères stressées pendant la grossesse présente des anomalies physiologiques et comportementales (Goland et coll., 1993 ; Weinstock, 2005). Barker (1995) a ainsi proposé l'hypothèse d'une programmation précoce de la vulnérabilité aux maladies chez l'adulte. Le retard de croissance intra-utérin et le petit poids de naissance sont considérés comme des signes de stress prénatal chez l'humain. Des associations ont été observées entre le petit poids de naissance et l'hyperactivité de l'axe HHS chez l'adulte dans des études de cohortes (Phillips et coll., 1998 ; Reynolds et Brewin, 1998 ; Levitt et coll., 2000). Les glucocorticoïdes pourraient être à l'origine de l'association entre un petit poids de naissance et des troubles cardiovasculaires, métaboliques et neuroendocriniens liés au stress chez l'adulte tels que l'hypertension, le diabète de type 2, les troubles cardiaques ischémiques, et les troubles affectifs (Seckl, 1998). Le cerveau est très sensible aux programmations prénatales et les glucocorticoïdes jouent un rôle particulièrement important dans cette programmation (Seckl, 1998). Le stress prénatal programme l'axe HHS et le comportement impliquant en partie la plasticité des systèmes monoaminergiques. Une caractéristique importante de la réponse au stress est la sécrétion de taux élevés de glucocorticoïdes, ce stéroïde est donc un candidat évident comme facteur programmant du stress prénatal. Beaucoup d'études chez l'animal ont décrit les effets de l'exposition prénatale à un glucocorticoïde synthétique, la dexaméthasone qui passe facilement les barrières placentaire et hémato-encéphalique. Ainsi, l'exposition prénatale à la dexaméthasone a récemment été impliquée dans le développement de l'hyperglycémie et de l'hypertension chez l'adulte, mais également dans les changements comportementaux et l'activation de l'HHS (Benediktsson et coll., 1993 ; Levitt et coll., 2000 ; Welberg et Seckl, 2001).

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les effets à long terme de telles expériences et pour contourner les difficultés évidentes de la recherche chez l'humain dans ce domaine particulier (études longitudinales), des modèles de stress prénatal chez l'animal ont été développés.

Influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Différents modèles de stress chroniques ont été décrits chez les rates gravides : l'évitement conditionné (Thompson, 1957), la suspension par la queue (Alonso et coll., 1991), la surpopulation (Dahlof et coll., 1978), les

chocs électriques (Takahashi et Kalin, 1991), le bruit (Fride et Weinstock, 1984), les injections de solution saline (Peters, 1982) et la contention (Ward, 1972 ; Maccari et coll., 1995 ; Morley-Fletcher et coll., 2003a). Au cours des dernières années, l'influence d'un stress de contention lors de la gestation a été étudiée. La procédure utilisée consistait à restreindre les mères rats 3 fois 45 minutes par jour, entre les jours 11 et 15 de la gestation jusqu'à la mise bas à 21 jours (Maccari et coll., 1995 ; Morley-Fletcher, 2003a).

L'axe HHS de la descendance est durablement affecté par ce stress prénatal, ce qui se traduit par une sécrétion prolongée de corticostérone lors de l'exposition à un stress à l'âge adulte (Maccari et coll., 1995 ; Koehl et coll., 1999). Les taux de récepteurs aux corticostéroïdes de type I et II sont réduits dans l'hippocampe à 90 jours, ce qui pourrait expliquer la sécrétion prolongée de corticostérone suite à un stress chez les animaux ayant subi ce stress prénatal (Henry et coll., 1994 ; Maccari et coll., 1995). Ces effets du stress prénatal sont plus marqués chez la femelle que chez le mâle (Wakshlak et Weinstock, 1990 ; Mc Cormick et coll., 1995). Ce stress prénatal altère les rythmes circadiens. Plus précisément, il induit un taux élevé de corticostérone totale et libre (fraction active) à la fin de la période lumineuse à la fois chez les mâles et les femelles, et une hypercorticostéronémie durant tout le cycle diurne chez les femelles (Koehl et coll., 1997). Ces effets peuvent être dus à une réduction de la densité des récepteurs hippocampiques aux corticostéroïdes, spécifique à certains moments de la journée (Koehl et coll., 1999). Le stress prénatal induit une réduction des récepteurs de type I au début de la période lumineuse et à la fin de cette même période au moment où les taux de corticostérone sont en augmentation chez les rats stressés prénatalement. Les récepteurs de type II diminuent uniquement chez les mâles à la fin de la période lumineuse et cette réduction est associée à une augmentation du taux de corticostérone libre. Ces résultats suggèrent que la réduction primaire des récepteurs de type I de l'hippocampe peut être responsable de l'hypersécrétion de corticostérone observée avant la fin de la période lumineuse, hypersécrétion qui en retour peut diminuer les récepteurs de type II. Cette hypothèse est renforcée par l'observation d'une corrélation entre les valeurs de la corticostérone libre et le nombre de récepteurs de type II. Par ailleurs, la diminution des récepteurs de type I pourrait être due à une modification du système noradrénergique, ce qui est en accord avec l'augmentation du *turnover* noradrénergique observée chez les animaux stressés prénatalement (Huttunen, 1971 ; Takahashi et coll., 1992). Les effets d'un stress prénatal ont été étudiés sur la réponse du système adrénergique après exposition à la nouveauté et à un choc électrique en mesurant les variations des catécholamines circulantes et de leurs métabolites. Les taux plasmatiques de noradrénaline sont significativement plus élevés chez les rats ayant reçu un stress prénatal que chez les contrôles immédiatement après un choc électrique indiquant une activation plus grande du système nerveux sympathique chez les rats ayant subi un stress prénatal (Weinstock et coll., 1998).

Le stress prénatal accélère les dysfonctionnements de l'axe HHS liés à l'âge. Ainsi, la période d'hypo-réponse de l'axe HHS est abolie chez le rat nouveau-né exposé à un stress *in utero* (Henry et coll., 1994) et les taux de glucocorticoïdes circulants de l'animal d'âge moyen stressé (16 mois) sont similaires à ceux des sujets contrôles âgés (24 mois).

Le stress prénatal modifie aussi la régulation des neurotransmetteurs. La progéniture adulte de mères stressées présente une augmentation des taux de 5-hydroxytryptamine (5-HT) dans des régions du cerveau comme l'hypothalamus (Peters, 1986 et 1988 ; Mikuni et coll., 1995 ; Poland et coll., 1995). L'exposition prénatale à la dexaméthasone mime les effets du stress prénatal et induit une réduction du turnover de la 5-HT spécialement à l'âge de 3 semaines dans l'hypothalamus, l'hippocampe et le néocortex (Muneoka et coll., 1997). Ces changements dans la fonction 5-HT peuvent être impliqués dans les altérations du comportement et des réponses hormonales aux stimuli environnementaux, incluant l'axe HHS. En effet, la 5-HT est un modulateur majeur de l'axe HHS (Dinan, 1996). La corticostérone régule également l'activité du système sérotoninergique, *via* une modulation de l'activité de la tryptophane hydroxylase dans le noyau du raphé (Whitaker-Azmitia et coll., 1990). Les rats ayant subi un stress prénatal présentent des taux d'adrénaline réduits et une augmentation du turnover de la noradrénaline dans l'hippocampe et le néocortex (Huttunen, 1971 ; Takahashi et coll., 1992 ; Muneoka et coll., 1997) et une réduction du turnover de dopamine (Fride et Weinstock, 1988) dans l'hypothalamus (Muneoka et coll., 1997). Le stress prénatal a des effets à long terme sur le système cholinergique du cerveau antérieur, il induit une augmentation de la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe après un stress léger et après injection de CRH (Day et coll., 1998).

L'hyperactivité de l'axe HHS observée chez les rats stressés prénatalement s'accompagne chez les rats adultes (4-7 mois) d'une anxiété accrue (Poltyrev et coll., 1996 ; Vallée et coll., 1997 ; Morley-Fletcher et coll., 2003a), d'une augmentation de la vulnérabilité aux drogues (Deminière et coll., 1992 ; Henry et coll., 1995 ; Koehl et coll., 2000), d'une augmentation des comportements émotionnels (Thompson, 1957 ; Fride et coll., 1986 ; Wakshlak et Weinstock, 1990) ou de type « dépressifs » (Alonso et coll., 1991 ; Maccari et coll., 2001 ; Morley-Fletcher et coll., 2003b et 2004). Les rats ayant subi un stress prénatal présentent une diminution des récepteurs aux benzodiazépines dans l'hippocampe (Fride et coll., 1985), ce qui pourrait expliquer l'anxiété observée chez ces rats. Comparés à des témoins du même âge (16-22 mois), on note chez les rats stressés en période prénatale un accroissement des déficits mnésiques liés au vieillissement, caractérisé par des perturbations de la mémoire de travail et des capacités de reconnaissance spontanée (Vallée et coll., 1999). Ces données ont également mis en évidence un effet à long terme d'une procédure de stress prénatal sur les rythmes circadiens. On observe une avance de phase significative dans le rythme

circadien de l'activité locomotrice du cycle jour/nuit à la fois chez les rats mâles et les femelles exposés au stress précoce (Maccari et coll., 1997). Lorsqu'on modifie de façon brutale le cycle jour/nuit, les rats mâles et femelles stressés prénatalement resynchronisent leur rythme d'activité au nouveau cycle plus lentement que les rats témoins (Van Reeth et coll., 1998 ; Maccari et Van Reeth, 2000). Ces résultats suggèrent que l'horloge circadienne du noyau hypothalamique suprachiasmatique de ces animaux est altérée (Moore et Eichler, 1972 ; Turek et Van Reeth, 1995). Il a été réalisé une analyse de la période de l'activité locomotrice en isolation temporelle (nuit constante). Cette période est significativement plus courte chez les rats stressés prénatalement comparés aux témoins (Van Reeth et coll., communication personnelle). Par ailleurs, grâce à des études polygraphiques du rythme veille-sommeil, il a été montré que les rats stressés présentaient une augmentation durable des quantités de sommeil paradoxal corrélée positivement aux taux de corticostérone plasmatiques. D'autres changements sont également observés, en particulier une augmentation de la fragmentation du sommeil et une légère diminution des temps de sommeil profond par rapport au temps total de sommeil (Dugovic et coll., 1999). L'ensemble de ces résultats indique que le stress prénatal induit une augmentation de la réponse au stress et un rythme circadien veille/sommeil anormal chez le rat adulte, ce qui suggère une dysfonction sous-jacente de leur horloge circadienne et une mauvaise adaptation globale aux changements. Certaines altérations biologiques et comportementales observées chez les rats exposés au stress prénatal s'apparentent à des altérations observées chez les sujets dépressifs (Nemeroff, 1988 ; Holsboer, 1989).

Influence sur les autres axes neuroendocriniens

Les stress prénatals ou les événements périnatals précoces ont une influence non seulement sur l'axe HHS mais aussi sur d'autres facteurs endocriniens comme les hormones sexuelles (Ward et Weisz, 1984). En effet, un stress prénatal pendant la période critique de la différenciation hypothalamique a des effets négatifs sur la croissance testiculaire de l'embryon (résultats non publiés) et sur la fonction reproductive future (Anderson et coll., 1986). Cet effet passerait par les glucocorticoïdes. Ainsi, l'administration prénatale de dexaméthasone démasculinise les comportements sexuels des descendants mâles. Le stress de contrainte prénatale ou l'exposition prénatale à l'alcool entraînent une démasculinisation et une féminisation des attitudes sexuelles des rongeurs mâles (Ward, 1972 ; Ward et coll., 2002). Cet effet comportemental reflète l'altération induite par le stress prénatal sur le cerveau mâle en développement, telle qu'une diminution du dimorphisme sexuel du cerveau, la réduction des aromatasés hypothalamiques fœtales et des altérations des monoamines du cerveau impliquées dans la régulation de l'activité sexuelle. Comme un stress prénatal, la dexaméthasone ou la corticostérone

diminuent la distance ano-génitale des mâles à la naissance suggérant une altération de la masculinisation (Holson et coll., 1995). Le stress prénatal altère le comportement sexuel des mâles en supprimant le pic de production de testostérone lors du développement qui est nécessaire pour la masculinisation du cerveau et des comportements (Anderson et coll., 1985 ; Pollard et Dyer, 1985). Cette suppression du pic de testostérone peut être reproduite par l'administration directe d'ACTH ou de dexaméthasone. Lorsque l'expérience rétablit le niveau de testostérone par injection de cette hormone, on peut atténuer la réduction de la distance ano-génitale chez des petits de rates stressées durant la gestation ainsi que la diminution des taux de testostérone pendant l'âge adulte et améliorer les performances sexuelles (Pereira et coll, 2006).

Les effets d'une hyperactivation chronique de l'axe HHS sont connus pour être associés à une suppression des fonctions de reproduction, de croissance, thyroïdienne et immunitaire. Mais peu de choses sont connues sur l'influence des événements périnataux sur l'axe des facteurs de croissance (*Growth Hormone-Insulin like Growth Factor*, GH-IGF). La séparation maternelle chez les rats augmente l'activité de l'axe HHS chez les petits (Champagne et Meaney, 2001) et induit une hyposécrétion de GH (Schanberg et coll., 2003). Les facteurs de libération des hormones de croissance et la somatostatine produisent une régulation opposée à la sécrétion de GH, et sont modifiés par les stimulations noradrénergique et sérotoninergique chez les rats durant la période néonatale et adulte. L'administration de facteurs de libération de l'hormone de croissance annule la suppression de la sécrétion de GH induite par la séparation maternelle chez les petits rats (Lawrence et coll., 1996). L'administration de dexaméthasone a des effets marqués sur l'axe (somatotrope) des facteurs de croissance (GH-IGF) dans les études chez l'animal et chez l'homme. Durant la gestation chez le rat, le traitement à la dexaméthasone est associé avec une restriction de la croissance fœtale due à l'inhibition de la bioactivité de l'IGF (Mosier et coll., 1987).

Chez les rats, l'exposition fœtale à l'éthanol influence le développement de la régulation gaba-ergique de l'axe GH de manière spécifique selon l'âge et le sexe. La vulnérabilité du mâle se manifeste par une diminution de la sensibilité aux effets inhibiteurs de la bicuculline sur la sécrétion de GH et par une hyposensibilité des facteurs de libération à la stimulation ou l'inhibition des récepteurs Gaba-A. Il semblerait que l'axe GH des femelles soit moins sensible à la bicuculline au début de la puberté et contrairement aux mâles, soit insensible au muscimol et à la bicuculline après la puberté (Blaine et coll., 1999).

Chez les rats stressés prénatalement, les dysfonctionnements de l'axe HHS seraient dus aux taux élevés de glucocorticoïdes maternels durant la gestation (Barbazanges et coll., 1996). Bien que le stress prénatal constitue un modèle de surexposition *in utero* aux glucocorticoïdes, peu d'études ont exploré ses conséquences à long terme sur les paramètres métaboliques et la

croissance. Il a été montré que chez le fœtus à terme (E21), le stress maternel réduisait le poids corporel, le poids des surrénales, le poids du pancréas et les taux plasmatiques de corticostérone (Lesage et coll., 2004). Récemment, il a été observé (communication personnelle) que le stress prénatal entraînait une diminution des taux de GH plasmatiques chez les mâles à terme et une hypoglycémie associée avec une réduction de l'expression des protéines des transporteurs de glucose (GLUT1) dans le placenta. Chez l'animal adulte, le stress prénatal augmente la glycémie de base et réduit le poids corporel et la prise alimentaire (Vallée et coll., 1996). Étant donné que la vulnérabilité à développer des troubles métaboliques tels que le diabète de type 2 augmente fortement avec l'âge (Holness et coll., 2000), il est possible d'évaluer si le stress prénatal augmente la vulnérabilité à développer des troubles métaboliques chez des rats âgés (24 mois). Chez les animaux âgés de 24 mois, le stress prénatal induit une hyperglycémie, une intolérance au glucose, et une diminution des taux de base de leptine. Contrairement aux observations faites chez l'animal jeune, chez le rat âgé, la prise alimentaire de base n'est pas modifiée par le stress prénatal. En revanche, après une période de jeûne de 24h (situation de stress), les rats stressés en période prénatale présentent une augmentation plus marquée de la prise alimentaire comparée à celle des témoins. Les faibles taux de leptine observés chez les rats âgés exposés à un stress précoce pourraient participer à l'augmentation de la prise alimentaire plus marquée chez ces animaux suite à un jeûne. En effet, la leptine active les neurones hypothalamiques POMC/CART anorexigènes et inhibe les neurones NPY/AgRP orexigènes entraînant une diminution de la prise alimentaire (Schwartz et coll., 2000). De façon surprenante, la réduction de la leptine plasmatique chez les rats stressés prénatalement n'est pas associée à des changements du poids des tissus adipeux. Cependant, on ne peut pas exclure que le stress prénatal induise une altération du métabolisme des adipocytes. En effet, l'exposition prénatale à la dexaméthasone entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs glucocorticoïdes dans les tissus adipeux viscéraux ainsi qu'une perturbation de la capture des acides gras dans ces tissus (Cleasby et coll., 2003). Les dysfonctionnements de l'axe HHS associés au stress prénatal peuvent également participer à la perturbation de la prise alimentaire dans la mesure où la corticostérone module le comportement alimentaire après un jeûne (Castonguay, 1991 ; Hamelink et coll., 1994). Ces données suggèrent que le stress maternel induit une perturbation durable du comportement alimentaire et un dysfonctionnement métabolique proche du diabète de type 2 (Lesage et coll., 2004).

En conclusion, des événements stressants qui se produisent entre la conception et la période postnatale peuvent avoir un impact sur les jeunes et entraîner des changements permanents au niveau du cerveau et des comportements. Exposer un cerveau en développement à des stress sévères et/ou prolongés peut produire une hyperactivité du système du stress associée à

une baisse du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS, ainsi que des perturbations comportementales durables en particulier sur les comportements émotionnels et les capacités mnésiques. En revanche, bien que l'activation prolongée de l'axe HHS affecte la sécrétion des hormones de croissance et des hormones sexuelles, les effets d'un stress prénatal ou postnatal sur ces systèmes physiologiques restent peu connus. Le développement de nouveaux modèles animaux d'altération de la croissance et de la différenciation sexuelle par des manipulations de l'environnement précoce ou des modifications génétiques devrait permettre de tester différentes hypothèses concernant la régulation de ces fonctions physiologiques importantes. Cette stratégie aidera à clarifier la question des différences individuelles par rapport à l'impact du stress sur la croissance et la reproduction et à élucider les mécanismes qui lient le système du stress aux altérations de la croissance et de la reproduction. Finalement, une voie importante pour de futures recherches est de déterminer les mécanismes par lesquels le stress précoce exerce un effet à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

ALONSO SJ, AREVALO R, AFONSO D, RODRIGUEZ M. Effects of maternal stress during pregnancy on forced swimming test behavior of the offspring. *Physiol Behav* 1991, **50** : 511-517

ANDERSON DK, RHEES RW, FLEMING DE. Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. *Brain Res* 1985, **332** : 113-118

ANDERSON RH, FLEMING DE, RHEES RW, KINGHORN E. Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. *Brain Res* 1986, **370** : 1-10

BAMBERGER CM, SCHULTE HM, CHROUSOS GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996, **17** : 245-261

BARBAZANGES M, PIAZZA PV, LE MOAL M, MACCARI S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci* 1996, **16** : 7783-7790

BARKER DJ. The fetal origins of adult disease. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1995, **262** : 37-43

BENEDIKTSSON R, LINDSAY RS, NOBLE J, SECKL JR, EDWARDS CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993, **341** : 339-341

BENKER G, RAID A, OLBRICHT T, WAGNER R, REINHARDT W, REINWEIN D. Secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the sick euthyroid syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, **33** : 777-786

BLAINE K, GASSER K, CONWAY S. Influence of fetal alcohol exposure on the GABAergic regulation of growth hormone release in postnatal rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1681-1690

BORNSTEIN SR, CHROUSOS GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1729-1736

CANNON WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 1929, **9** : 399-431

CASTONGUAY TW. Glucocorticoids as modulators in the control of feeding. *Brain Res Bull* 1991, **27** : 423-428

CHAMPAGNE F, MEANEY MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res* 2001, **133** : 287-302

CHROUSOS GP. Organization and integration of the endocrine system. In : Pediatric Endocrinology. SPERLING M (ed). Saunders Co, Philadelphia, 1996 : 1-14

CHROUSOS GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, **24** (Suppl 2) : S50-S55

CHROUSOS GP, GOLD PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992, **267** : 1244-1252

CHROUSOS GP, GOLD PW. The Inhibited Child "Syndrome". Thoughts on Its Potential Pathogenesis and Sequelae. In : Extreme Fear, Shyness and Social Phobia: Origins, Biological Mechanisms, and Clinical Outcomes. SCHMIDT LA, SCHULKIN J (eds). Oxford Univ. Press, New York, 1999 : 193-200

CLEASBY ME, LIVINGSTONE DE, NYIRENDA MJ, SECKL JR, WALKER BR. Is programming of glucocorticoid receptor expression by prenatal dexamethasone in the rat secondary to metabolic derangement in adulthood? *Eur J Endocrinol* 2003, **148** : 129-138

DAHLOF LG, HARD E, LARSSON K. Influence of maternal stress on the development of the fetal genital system. *Physiol Behav* 1978, **20** : 193-195

DAY JC, KOEHL M, DEROCHE V, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress enhances stress- and corticotropin-releasing factor-induced stimulation of hippocampal acetylcholine release in adult rats. *J Neurosci* 1998, **18** : 1886-1892

DE KLOET ER, VREUGDENHIL E, OITZL MS, JOELS M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews* 1998, **19** : 269-301

DE KLOET ER, SIBUG RM, HELMERHORST FM, SCHMIDT M. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life. *Neurosci Biobehav Rev* 2005, **29** : 271-281

DEMNIERE JM, PIAZZA PV, GUEGAN G, ABROUS N, MACCARI S, et coll. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992, **586** : 135-139

DINAN TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci* 1996, **58** : 683-1694

DUGOVIC C, MACCARI S, WEIBEL L, TUREK FW, VAN REETH O. High corticosterone levels in prenatally-stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations. *J Neurosci* 1999, **19** : 8656-8664

EGAWA M, YOSHIMATSU H, BRAY GA. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 1991, **260** : R328-R334

FRIDE E, WEINSTOCK M. The effects of prenatal exposure to predictable or unpredictable stress on early development in the rat. *Dev Psychobiol* 1984, **17** : 651-660

FRIDE E, WEINSTOCK M. Prenatal stress increases anxiety-related behavior and alters cerebral lateralisation of dopaminergic activity. *Life Sci* 1988, **42** : 1059-1065

FRIDE E, DAN Y, FELDON J, HALEVY G, WEINSTOCK M. Prenatal stress impairs maternal behavior in a conflict situation and reduces hippocampal benzodiazepine receptors. *Life Sci* 1985, **36** : 2103-2109

FRIDE E, DAN Y, FELDON J, HALEVY G, WEINSTOCK M. Effects of prenatal stress on vulnerability to stress in prepubertal and adult rats. *Physiol Behav* 1986, **37** : 681-687

GOLAND RS, JOZAK S, WARREN WB, CONWELL IM, STARK RI, TROPPER PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 1174-1179

GOODFRIEND MS. Treatment of attachment disorder of infancy in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1993, **91** : 139-142

HABIB KE, GOLD PW, CHROUSOS GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, **30** : 695-728

HAMELINK CR, CURRIE PJ, CHAMBERS JW, CASTONGUAY TW, COSCINA DV. Corticosterone-responsive and -unresponsive metabolic characteristics of adrenalectomized rats. *Am J Physiol* 1994, **267** : R799-R804

HENRY C, KABBAJ M, SIMON H, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994, **6** : 341-345

HENRY C, GUEGANT G, CADOR M, ARNAULD E, ARSAUT J, LE MM, MOTES-MAINARD J. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995, **685** : 179-186

HOLNESS MJ, LANGDOWN ML, SUGDEN MC. Early-life programming of susceptibility to dysregulation of glucose metabolism and the development of Type 2 diabetes mellitus. *Biochem J* 2000 **349** Pt 3 : 657-665

HOLSBOER F. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci* 1989, **238**, 302-322

HOLSON RR, GOUGH B, SULLIVAN P, BADGER T, SHEEHAN DM. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17** : 393-401

HUTTUNEN MO. Persistent alteration of turnover of brain noradrenaline in the offspring of rats subjected to stress during pregnancy. *Nature* 1971, **230** : 53-57

KOEHL M, BARBAZANGES A, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress induces a phase advance of circadian corticosterone rhythm in adult rats which is prevented by postnatal stress. *Brain Res* 1997, **759** : 317-320

KOEHL M, DAURNAUDERY M, DULLUC J, VAN REETH O, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J Neurobiology* 1999, **40** : 302-315

KOEHL M, BJIJOU Y, LE MM, CADOR M. Nicotine-induced locomotor activity is increased by preexposure of rats to prenatal stress. *Brain Res* 2000, **882** : 196-200

LAWRENCE MK, LAWREN N, CYNTHIA MK, SAUL MS. Inhibition of GH in maternal separation may be mediated through altered serotonergic activity at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptors. *Psychoneuroendocrinol* 1996, **21** : 219-235

LESAGE J, DEL-FAVERO F, LEONHARDT M, LOUVART H, MACCARI S, et coll. Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat. *J Endocrinol* 2004, **181** : 291-296

LEVITT NS, LAMBERT EV, WOODS D, HALES CN, ANDREW R, SECKL JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 4611-4618

LIU JP, CLARKE IJ, FUNDER JW, ENGLER D. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. II. The central noradrenergic and neuropeptide Y pathways cause immediate and prolonged hypothalamic-pituitary-adrenal activation. Potential involvement in the pseudo-Cushing's syndrome of endogenous depression and anorexia nervosa. *J Clin Invest* 1994, **93** : 1439-1450

LUGER A, DEUSTER PA, KYLE SB, GALLUCCI WT, MONTGOMERY LC, et coll. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiological adaptations to physical training. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1309-1315

MACCARI S, PIAZZA PV, KABBAJ M, BARBAZANGES A, SIMON H, LE MOAL M. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neurosci* 1995, **15** : 110-116

MACCARI S, KOEHL M, LE MOAL M, DULLUC J, OLIVARES E, VAN REETH O. Prenatal stress induces an advance of both corticosterone and locomotor activity rhythms in adult female rats. *Soc Neurosci Abstr* 1997, **23** : 1327

MACCARI S, VAN REETH O. Circadian rhythms and sleep : effects of prenatal stress in rodents – An animal model for human depression. In : *Encyclopedia of Stress*, Academic Press Vol 1, 2000 : 1150-1151

MACCARI S, DARNAUDÉRY M, VAN REETH O. Hormonal and behavioural abnormalities induced by stress in utero: an animal model for depression. *Stress* 2001, **4** : 169-181

MACCARI S, DARNAUDERY M, MORLEY-FLETCHER S, ZUENA AR, CINQUE C, VAN RO. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003, **27** : 119-127

MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, CHROUSOS GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1082-1085

MANTZOROS CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 2000, **900** : 174-183

MCCORMICK CM, SMYTHE JW, SHARMA S, MEANEY MJ. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Dev Brain Res* 1995, **84** : 55-61

MCEWEN BS, SAPOLSKY RM. Stress and cognitive function. *Current Opinions in Neurobiology* 1995, **5** : 205-216

MCEWEN BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998, **840** : 33-44

MCEWEN BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999, **22** : 105-122

MIKUNI M, KITERA K, SAITOH K, YAMAZAKI C, OKUYAMA H, et coll. Effects of prenatal stressful stimuli on serotonin content in the hypothalamus and pituitary-adrenal response to conditioned stress in adult offspring. In : Serotonin in the Central Nervous System and Periphery. TAKADA A, CURZON G (eds). Amsterdam, Elsevier Science, 1995 : 81-87

MOORE RY, EICHLER VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972, **42** : 201-206

MORLEY-FLETCHER S, DARNAUDERY M, KOEHL M, CASOLINI P, VAN RO, MACCARI S. Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test. Effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Res* 2003a, **989** : 246-251

MORLEY-FLETCHER S, REA M, MACCARI S, LAVIOLA G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *Eur J Neurosci* 2003b, **18** : 3367-3374

MORLEY-FLETCHER S, DARNAUDERY M, MOCAER E, FROGER N, LANFUMEY L, et coll. Chronic treatment with imipramine reverses immobility behaviour, hippocampal corticosteroid receptors and cortical 5-HT(1A) receptor mRNA in prenatally stressed rats. *Neuropharmacology* 2004, **47** : 841-847

MOSIER HD JR, SPENCER EM, DEARDEN LC, JANSONS RA. The effect of glucocorticoids on plasma insulin-like growth factor I concentration in the rat fetus. *Pediatr Res* 1987, **22** : 92-95

MUNEOKA K, MIKUNI M, OGAWA T, KITERA K, KAMEI K, et coll. Prenatal dexamethasone exposure alters brain monoamine metabolism and adrenocortical response in rat offspring. *Am J Physiol* 1997, **273** : R1669-1675

NEMEROFF CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1988, **21** : 76-82

PAU KY, SPIES HG. Neuroendocrine signals in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Chin J Physiol* 1997, **40** : 181-196

PEREIRA OC, BERNARDI MM, GERARDIN DC. Could neonatal testosterone replacement prevent alterations induced by prenatal stress in male rats? *Life Sciences* 2006, **78** : 2767-2771

PETERS D. Prenatal stress: effects on brain biogenic amine and plasma corticosterone levels. *Pharmac Biochem Behav* 1982, **17** : 721-725

PETERS DA. Prenatal stress increases the behavioral response to serotonin agonists and alters open field behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, **25** : 873-877

PETERS DA. Both prenatal and postnatal factors contribute to the effects of maternal stress on offspring behavior and central 5-hydroxytryptamine receptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1988, **30** : 669-673

PHILLIPS DA, WATSON AR, MACKINLAY D. Distress and the micturating cystourethrogram: does preparation help? *Acta Paediatr* 1998, **87** : 175-179

POLAND RE, LUTCHMANSINGH P, MCGEOY S, AU D, QUE M, et coll. Prenatal stress prevents the desensitization of the corticosterone response to TFMPP by desmethyl-imipramine, but not by phenelzine, in adult male offspring. *Life Sci* 1995, **57** : 2163-2170

POLLARD I, DYER SL. Effect of stress administered during pregnancy on the development of fetal testes and their subsequent function in the adult rat. *J Endocrinol* 1985, **107** : 241-245

POLTYREV T, KESHET GI, KAY G, WEINSTOCK M. Role of experimental conditions in determining differences in exploratory behavior of prenatally stressed rats. *Dev Psychobiol* 1996, **29** : 453-462

RAHMOUNI K, HAYNES WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioessays* 2001, **23** : 1095-1099

RAPOSINHO PD, PIERROZ DD, BROQUA P, WHITE RB, PEDRAZZINI T, AUBERT ML. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2001, **185** : 195-204

RAZA J, MASSOUD AF, HINDMARSH PC, ROBINSON IC, BROOK CG. Direct effects of corticotrophin-releasing hormone on stimulated growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, **48** : 217-222

REYNOLDS M, BREWIN CR. Intrusive cognitions, coping strategies and emotional responses in depression, post-traumatic stress disorder and a non-clinical population. *Behav Res Ther* 1998, **36** : 135-147

RIVIER C, RIVIER J, VALE W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 1986, **231** : 607-609

SAPOLSKY RM. Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1992

SCHANBERG SM, INGLEDUE VF, LEE JY, HANNUN YA, BARTOLOME JV. PKC alpha mediates maternal touch regulation of growth-related gene expression in infant rats. *Neuropsychopharmacology* 2003, **28** : 1026-1030

SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE D JR, SEELEY RJ, BASKIN DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, **404** : 661-671

SECKL JR. Physiologic programming of the fetus. *Clin Perinatol* 1998, **4** : 939-962 vii

SECKL JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004, **151** (Suppl 3) : U49-62

SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1935, **138** : 32-33

SELYE H. The stress of life. McGraw-Hill, New York, 1976

SKUSE D, ALBANESE A, STANHOPE R, GILMOUR J, VOSS L. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *Lancet* 1996, **348** : 353-358

STERLING P, EYER J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In : Handbook of Life Stress, Cognition and Health. FICHER S, REASON J (eds). John Wiley & Sons, New York, 1988 : 629-649

TAKAHASHI LK, KALIN NH. Early developmental and temporal characteristics of stress-induced secretion of pituitary-adrenal hormones in prenatally stressed rat pups. *Brain Res* 1991, **558** : 75-78

TAKAHASHI LK, TURNER JG, KALIN NH. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats. *Brain Res* 1992, **574** : 131-137

THOMPSON WR. Influence of prenatal maternal anxiety on emotionality in young rats. *Science* 1957, **125** : 698-699

TUREK FW, VAN REETH O. Circadian rhythms. In : Handbook of Physiology. Vol. 4. FREGLY MJ, BLATTEIS CM (eds). Oxford University Press, Oxford, 1995 : 1329-1359

UHDE TW, TANCER ME, RUBINOW DR, ROSCOW DB, BOULENGER JP, et coll. Evidence for hypothalamo-growth hormone dysfunction in panic disorder: profile of growth hormone (GH) responses to clonidine, yohimbine, caffeine, glucose, GRF and TRH in panic disorder patients versus healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1992, **6** : 101-118

VALLEE M, MAYO W, MACCARI S, LE MOAL M, SIMON H. Long-term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters : relationship to corticosterone secretion response. *Brain Res* 1996, **712** : 287-292

VALLÉE M, MAYO W, DELLU F, LE MOAL M, SIMON H, MACCARI S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997, **17** : 2626-2636

VALLÉE M, MACCARI S, DELLU F, SIMON H, LE MOAL M, MAYO W. Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and

cognitive performance. A longitudinal study in the rat. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 2906-2916

VAMVAKOPOULOS NC, CHROUSOS GP. Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocr Rev* 1994, **15** : 409-420

VAN REETH O, KOEHL M, WEIBEL L, LE MOAL M, MACCARI S. Effects of prenatal stress on circadian synchronization in adult rats. *J Sleep Res* 1998, **7** : 287

WAKSHLAK A, WEINSTOCK M. Neonatal handling reverses behavioral abnormalities induced in rats by prenatal stress. *Physiol Behav* 1990, **48** : 289-292

WARD IL. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science* 1972, **175** : 82-84

WARD IL, WEISZ J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetus and their mothers. *Endocrinology* 1984, **84** : 1145-1635

WARD OB, WARD IL, DENNING JH, HENDRICKS SE, FRENCH JA. Hormonal mechanisms underlying aberrant sexual differentiation in male rats prenatally exposed to alcohol, stress, or both. *Arch Sex Behav* 2002, **31** : 9-16

WEINSTOCK M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 2005, **4** : 296-308. Epub 2004 Nov 19

WEINSTOCK M, POLTYREV T, SCHORER-APELBAUM D, MEN D, MCCARTY R. Effect of prenatal stress on plasma corticosterone and catecholamines in response to foot-shock in rats. *Physiol Behav* 1998, **64** : 439-444

WELBERG LA, SECKL JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001, **13** : 113-128

WHITAKER-AZMITIA PM, QUARTERMAIN D, SHEMER AV. Prenatal treatment with a selective D1 receptor agonist (SKF 38393) alters adult [3H]paroxetine binding and dopamine and serotonin behavioral sensitivity. *Dev Brain Res* 1990, **57** : 181-185