

## Glucocorticoïdes et cognition

Sonia Lupien  
Hélène Forget

Les manifestations cognitives associées aux états endogènes d'hypersécrétion des glucocorticoïdes sont bien connues. L'administration exogène de glucocorticoïdes synthétiques à des sujets normaux entraîne des troubles de l'attention et de la mémoire. Ceux-ci peuvent parfois s'amplifier au point de provoquer une démence ou une psychose stéroïdienne. Des désordres cognitifs comparables ont été observés au sein d'une population de sujets âgés présentant une hypersécrétion endogène de glucocorticoïdes. Les résultats de cette expérimentation diachronique conjuguant des mesures cortisolémiques et neuropsychologiques suggèrent que l'hippocampe pourrait être à l'origine de ces dysfonctions. L'hypersécrétion endogène de glucocorticoïdes chez le sujet âgé marque-t-elle le début du processus de sénilité ?

**E**n 1855, Thomas Addison attachait son nom à « la maladie de la peau bronzée » [1].

Il associait pour la première fois la mélanodermie à une insuffisance surrénale secondaire à la destruction des glandes corticosurrénales. Un an plus tard, Brown-Séquard [2] démontrait l'importance de ces glandes pour la survie d'un animal et confirmait l'observation d'Addison. Par suite de ces travaux pionniers, on a progressivement reconnu la fonction du cortex surrénalien dans le métabolisme du glucose, mettant en jeu la synthèse et la sécrétion d'hormones spécifiques et notamment les glucocorticoïdes [3]. La libération des glucocorticoïdes – principalement le cortisol chez l'homme – s'intègre dans la dynamique de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (figure 1).

Près d'un siècle après l'observation princeps d'Addison, survint « l'événement le plus cataclysmique de l'histoi-

re de l'endocrinologie des glucocorticoïdes » [4], c'est-à-dire la découverte, par Hench *et al.* [5], de l'effet bénéfique de ces hormones sur les troubles inflammatoires tels l'arthrite rhumatoïde et l'asthme. L'enthousiasme engendré par cette découverte s'amoin-drit quelques années plus tard du fait que l'utilisation thérapeutique des glucocorticoïdes donnait lieu à des effets secondaires sévères, particulièrement sur l'affect et la cognition [6].

### États iatrogènes et endogènes d'hypercorticisme

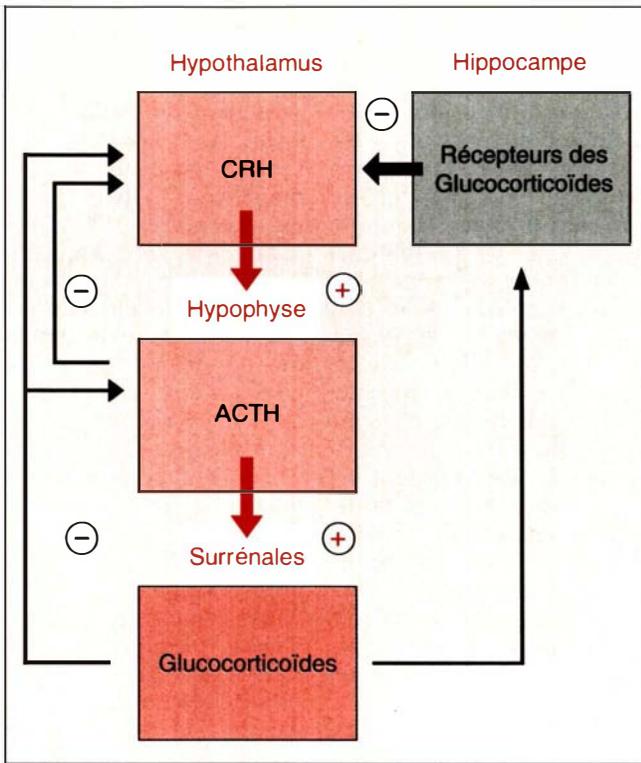
Les troubles cognitifs observés dans les états iatrogènes\* d'hypercorticisme concernent l'attention et la mémoire (Tableau 1). Les patients présentent d'abord une symptomatologie de

#### ADRESSES

S. Lupien : *professeure associée*, Département de psychiatrie, université de Montréal et laboratoire Théophile-Alajouanine, Centre Hospitalier Côte-des-Neiges, 4565 Queen Mary, Montréal, Québec, H3W 1W5, Canada.

H. Forget : *boursière post-doctorale du FRSQ au laboratoire de neuroscience de la cognition à l'université du Québec, Montréal*. Laboratoire de neuroscience de la cognition, département de psychologie, université du Québec, Montréal, Québec, Canada.

\* États provoqués par le médecin ou ses thérapeutiques.



**Figure 1. Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien.** Le principal agent de régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes est l'ACTH dont la sécrétion est elle-même sous l'influence du CRH. La régulation de l'axe dépend essentiellement de phénomènes de rétroaction négative. Un stimulus donné peut augmenter la sécrétion de CRH par l'hypothalamus, entraînant la libération d'ACTH par la glande hypophyse puis de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Les glucocorticoïdes, outre leurs effets spécifiques sur l'organisme, agissent en rétroaction négative sur l'hypothalamus, pour inhiber la sécrétion de CRH, et sur la glande hypophyse, pour faire cesser la libération d'ACTH (boucle de rétroaction longue). Il est possible que l'ACTH puisse aussi exercer des effets rétroactifs sur l'hypothalamus et influencer sur la libération de CRH (boucle de rétroaction courte). Toutefois, notons que cette dernière forme de rétroaction est encore au stade spéculatif. Le signal glucocorticoïde serait, en outre, détecté par les récepteurs hippocampiques. Après détection du signal endocrinien, les neurones hippocampiques enverraient un signal inhibiteur vers l'hypothalamus, par l'entremise des projections fornicales [28]. Le rôle de l'hippocampe dans l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien serait donc double: il permettrait, d'une part, de détecter le signal glucocorticoïde provenant de la corticosurrénale et, d'autre part, de transmettre un message inhibiteur à l'hypothalamus pour faire cesser la libération de CRH. CRH: hormone de libération d'origine hypothalamique (corticotropin-releasing hormone); ACTH: hormone adréocorticotrope adénohypophysaire (adrenocorticotrophic hormone); ⊖ inhibition; ⊕ activation.

Tableau I

MANIFESTATIONS COGNITIVES ASSOCIÉES A DES ÉTATS EXOGÈNES ET ENDOGÈNES D'HYPERCORTICISME

	État	
	Exogène	Endogène
<b>Vigilance</b>	Augmentation [26, 27] Diminution [16, 18, 27, 29] Aucun effet [19]	Augmentation Diminution <i>Boulimie/Anorexie [29]</i> <i>Vieillessement [25]</i>
<b>Attention</b>	Diminution [15, 26, 30] Aucun effet [19]	Diminution <i>Vieillessement [22]</i> <i>Dépression endogène [8]</i> <i>Démence type Alzheimer [9]</i> <i>Syndrome de Cushing [14]</i>
<b>Mémoire</b>	Augmentation [18] Diminution [19, 30]	Augmentation Diminution <i>Vieillessement [22]</i> <i>Dépression endogène [8]</i> <i>Démence type Alzheimer [9]</i> <i>Syndrome de Cushing [14]</i>

Les numéros sont ceux des références de l'article. Il ne s'agit pas d'une revue exhaustive de la littérature, mais bien du recensement des travaux les plus significatifs.

## RÉFÉRENCES

1. Addison T. *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules*. London : Samuel Higley, 1855.
2. Brown-Séquard CE. Recherches expérimentales sur la physiologie des capsules surrénales. *CR Acad Sci Paris* 1856 : 86.
3. Carpenter WT, Gruen PH. The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal system and human behavior. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SM, eds. *Handbook of psychopharmacology*. New York : Plenum Publishing Corporation, 1977 : 471-522.
4. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrinol Rev* 1984 ; 5 : 25-44.
5. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949 ; 24 : 181.
6. Clark LD, Bauer W, Cobb S. Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *N Engl J Med* 1952 ; 246 : 205-16.
7. Forget H, Somma M, Bélanger M, Cohen H. Cushing's disease: a model of interaction between hormonal imbalance and cognitive function. *Proceedings of the Annual Meeting of the Canadian College of Neuropsychopharmacology*, 1994 : 57.
8. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatr* 1992 ; 32 : 756-65.
9. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatr* 1973 ; 28 : 19-24.
10. Davis KL, Davil BM, Greenwald, BS, et al. Cortisol and Alzheimer's disease. I, Basal studies. *Am J Psychiatr* 1986 ; 143 : 300-5.
11. McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature* 1968 ; 220 : 911-2.
12. Stumpf WE, Sar M. Glucocorticosteroid and mineralocorticosteroid hormone target sites in the brain: autoradiographic studies with corticosterone, aldosterone and dexamethasone. In: Jones MT, Gillham B, Dallman MF, Chattopadhyay, S, eds. *Interaction within the brain-pituitary-adrenocortical system*. London : Academic Press, 1979 : 254-61.
13. Joels M, de Kloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurosci* 1992 ; 15 : 25-30.

désordres attentionnels marquée par une diminution de la concentration [6]. Si la thérapie glucocorticoïde se poursuit, des désordres mnésiques peuvent se surajouter sous forme de troubles du codage et de la récupération d'informations [6]. La nature et l'ampleur de ces troubles cognitifs, ainsi que la présence de troubles affectifs tels l'euphorie, l'hypomanie\*, la dépression et/ou des épisodes psychotiques, contribuent au diagnostic de psychose stéroïdienne dans tous les cas où la thérapie glucocorticoïde s'accompagne de l'un ou plusieurs de ces symptômes [6].

Dans le syndrome ou la maladie de Cushing, la sécrétion excessive de glucocorticoïdes est associée à des troubles de l'humeur, tels l'irritation, la dépression ou l'euphorie. Des troubles cognitifs similaires à ceux des patients sous traitement glucocorticoïde peuvent s'avérer encore plus sévères et durables [7].

L'origine de ces désordres cognitifs reste obscure. Toutefois, il a été suggéré que les troubles cognitifs observés dans la psychose stéroïdienne et le syndrome de Cushing seraient secondaires aux modifications de l'affect induites par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes [6, 8]. En revanche, au cours des années 1960, des concentrations plasmatiques excessives de cortisol ont été rapportées dans certaines maladies n'ayant, en apparence, aucun lien sémiologique avec le syndrome de Cushing ou la psychose stéroïdienne, comme la dépression endogène [9] et la démence de type Alzheimer [10]. Certains chercheurs en sont alors venus à postuler que, quelle que soit leur origine, les concentrations excessives de glucocorticoïdes pourraient avoir accès au cerveau pour exacerber, perpétuer ou encore modifier la présentation des symptômes mentaux associés à leur hypersécrétion [3].

Des récepteurs, capables de reconnaître l'hormone glucocorticoïde, ont été identifiés dans le cerveau [11, 12]. Les récepteurs de Type I ou récepteurs des minéralocorticoïdes possèdent une grande affinité ( $K_d \approx$

0,2nM) pour les glucocorticoïdes, tandis que les récepteurs de Type II ou récepteurs des glucocorticoïdes possèdent une faible affinité ( $K_d \approx 2-5nM$ ). Les récepteurs des minéralocorticoïdes se retrouvent principalement dans l'hippocampe tandis que les récepteurs des glucocorticoïdes sont généralement distribués dans le cerveau. Il a été montré que les récepteurs des minéralocorticoïdes répondent aux concentrations circulantes basales de glucocorticoïdes, tandis que les récepteurs des glucocorticoïdes répondent aux concentrations élevées de glucocorticoïdes survenant en réponse à un stress ainsi qu'à celles liées aux effets de la rétroaction négative exercés par les glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [13].

La formation hippocampique, située dans le plancher du ventricule latéral, est ainsi la structure cérébrale la plus riche en récepteurs de glucocorticoïdes [11]. Or, le rôle de l'hippocampe dans la cognition est désormais bien établi (*m/s n°9, vol. 5, p. 693*) [14]. Depuis l'étude neuropsychologique, par Scoville et Milner, en 1957, d'un patient amnésique à la suite d'une ablation mésotemporale bilatérale [14], un consensus s'est établi quant au rôle unique de la formation hippocampique dans l'apprentissage et la mémoire. Un lien important a donc été proposé entre l'action des glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe et les troubles cognitifs résultant de l'hypersécrétion de glucocorticoïdes [15].

Des travaux récents ont montré que les malades souffrant de dépression majeure et d'hypercorticisme présentent un tableau de pseudodémence, caractérisé par des troubles du codage et de la récupération d'informations verbales et non verbales [8]. L'hypothèse d'un rôle joué par l'hippocampe dans les dérèglements de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien s'appuie sur des résultats obtenus chez des malades souffrant du syndrome de Cushing et d'autres présentant une démence de type Alzheimer. Chez les premiers, on note l'existence d'une corrélation positive entre le volume de la formation hippocampique, mesuré par résonance magnétique nucléaire, et la performance à une tâche de mémoire verbale. En outre, il semble exister une

\* État d'excitation euphorique motivant des initiatives multiples et désordonnées, évoquant, sous une forme atténuée, l'accès maniaque.

corrélation inverse entre le volume hippocampique et les concentrations plasmatiques de cortisol [8]. Chez les patients atteints d'une démence de type Alzheimer, on rapporte une relation significative entre les concentrations plasmatiques de cortisol, mesurées sur une période de 24 heures, et la sévérité du déclin cognitif [10].

## États exogènes d'hypercorticisme

Une autre façon d'étudier les effets d'une hypersécrétion de glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif humain est d'administrer, à des sujets normaux, des concentrations pharmacologiques de cortisol synthétique. La première étude du genre a été celle de Kopell *et al.* en 1970 [16]. Ces auteurs ont démontré que l'injection de cortisol diminue l'amplitude du potentiel évoqué par un *stimulus* pertinent, sans affecter l'amplitude du potentiel évoqué par un *stimulus* non pertinent. En général, l'amplitude du potentiel évoqué moyen est plus élevée lorsque le sujet porte attention à une stimulation pertinente (cible) que lorsqu'il l'ignore pour porter son attention vers une stimulation non pertinente. La différence entre ces deux mesures est une indication objective de l'attention sélective du sujet, c'est-à-dire de sa capacité de distinguer une information pertinente d'une information non pertinente. Kopell en a conclu que les glucocorticoïdes avaient agi en diminuant l'attention sélective des sujets.

Bien que nombre d'études subséquentes aient reproduit ces résultats [17], ceux-ci ont été généralement interprétés en termes d'une modification de l'état de vigilance plutôt que d'une atteinte de l'attention sélective. Cette explication a été préférée parce qu'elle allait dans le sens des données obtenues par Henkin *et al.* [18] auprès de patients souffrant d'un syndrome d'Addison (hypocorticisme). Ces derniers présentent une augmentation notable du seuil de détection sensorielle alors que le traitement par les stéroïdes le ramène dans les limites de la normale. Henkin en a déduit que les glucocorticoïdes diminuent l'acuité sensorielle en exerçant une influence inhibitrice sur le système nerveux central [18]. Beckwith *et al.* [19] ont été les pre-

miers à mesurer les effets de l'administration de glucocorticoïdes sur les capacités mnésiques de sujets jeunes. Pour ce faire, ils ont utilisé une tâche de rappel libre, dans laquelle le sujet doit rappeler le plus grand nombre de mots possibles provenant d'une liste préalablement présentée. Ces auteurs ont constaté qu'une faible dose de cortisol facilite la performance en début de test, tandis qu'une dose plus élevée facilite la performance en fin de test [19]. Étant donné le lien entre la dose de cortisol et le niveau de performance des sujets, Beckwith *et al.* ont interprété leurs résultats en invoquant l'état d'hypervigilance induit par les glucocorticoïdes, qui aurait facilité le rappel des listes de mots. Cependant, une étude plus récente rapporte un effet inverse si l'administration de glucocorticoïdes se poursuit au-delà d'une période de 24 heures [20].

## Hypercorticisme, vieillissement et cognition

Plusieurs travaux expérimentaux indiquent que le vieillissement *per se* n'affecte en rien la capacité d'un animal de déclencher la sécrétion de glucocorticoïdes en réponse à un stress [21]. Toutefois, même si l'animal âgé est capable de déclencher cette réponse de manière appropriée, il est dramatiquement affecté dans sa capacité de l'interrompre le moment venu [22]. Par exemple, dans une étude mesurant les concentrations de corticostérone avant, durant et après un stress chez le rat jeune et âgé, il a été montré que, durant la période suivant le stress, les concentrations de glucocorticoïdes chez le rat jeune reviennent à leur niveau basal 60 minutes environ après la fin du stress, alors qu'elles demeurent élevées durant 24 heures chez le rat âgé [22]. L'existence de ce dérèglement de l'arrêt de la sécrétion de glucocorticoïdes, désigné sous le terme d'hypersécrétion de glucocorticoïdes par Sapolsky *et al.* [22], a été confirmée à plusieurs reprises par la suite chez le rat âgé soumis à un stress expérimental [23]. Toutefois, l'anomalie liée à la sécrétion de glucocorticoïdes chez le rat âgé semble due à des conditions ne relevant pas

du stress en tant que tel. En effet, une certaine proportion de rats âgés présente des concentrations basales de corticostérone plus élevées que celles du rat jeune. Ce fait, d'abord et maintes fois documenté chez le rat âgé mâle [24, 25], a été confirmé chez la femelle âgée [26].

Bien que d'autres interprétations aient été proposées, de nombreux résultats suggèrent que l'hypersécrétion de glucocorticoïdes durant le vieillissement serait due à des modifications dégénératives du cerveau vieillissant, notamment dans les régions hippocampiques du système limbique [23]. Une diminution de l'ordre d'environ 50 % du nombre des récepteurs de glucocorticoïdes de l'hippocampe peut être mesurée au cours du vieillissement [11], et une perte de neurones dans l'hippocampe ainsi que des troubles mnésiques ont été associés à une augmentation des concentrations basales de glucocorticoïdes chez le rat âgé [15]. Plusieurs modèles animaux ont été produits pour tenter d'expliquer la cause de la diminution drastique des récepteurs des glucocorticoïdes de l'hippocampe au cours du vieillissement. Aujourd'hui, la plupart des auteurs s'accordent pour affirmer que l'exposition prolongée aux glucocorticoïdes, couplée au vieillissement de l'hippocampe, pourrait détruire les récepteurs des glucocorticoïdes hippocampiques et causer ainsi l'hypersécrétion observée chez le rat âgé. Ces affirmations se fondent sur plusieurs faits. Tout d'abord, il a été démontré que l'administration de quantités pharmacologiques de glucocorticoïdes produisait une dégénérescence de neurones hippocampiques [23]. En outre, une importante série d'études conduites par Landfield, Baskin et Pitler [15] a montré que l'étendue de la dégénérescence hippocampique est corrélée à la sévérité de l'hypersécrétion des glucocorticoïdes chez le rat âgé, alors qu'une surrénalectomie effectuée à l'âge adulte empêche l'émergence des événements marquant la sénescence hippocampique. Réciproquement, d'autres chercheurs rapportent que, chez des rats auxquels on administre des doses pharmacologiques de glucocorticoïdes durant une semaine, la réponse corticosurrénale redevient normale après

## RÉFÉRENCES

14. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231.
15. Landfield P, Waymire J, Lynch G. Hippocampal aging and adrenocorticoids: quantitative correlations. *Science* 1978; 214: 581-4.
16. Kopell BS, Wittner WK, Lunde D, Warrick G, Edwards D. Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha rhythm, time estimation, and two flash fusion threshold. *Psychosom Med* 1970; 32: 39-49.
17. Fehm-Wolfsdord G, Scheible E, Zenz H, Born J, Fehm HL. Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology* 1989; 14: 433-40.
18. Henkin RI, McClone RE, Daly R, Bartter FC. Studies on auditory thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids. *J Clin Invest* 1967; 46: 429-45.
19. Beckwith BE, Petros TV, Scaglione C, Nelson J. Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiol Behav* 1986; 36: 283-6.
20. Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* 1994; 14: 2047-53.
21. Hess G, Riegler G. Effects of chronic ACTH stimulation on adrenocortical function in young and aged rats. *Am J Physiol* 1972; 222: 1458-64.
22. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. *Brain Res* 1983; 289: 235-40.
23. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinol Rev* 1986; 7: 284-301.
24. Angelucci L, Valeri P, Grossi E, Veldhuis HD, Bohus B, De Kloet ER. Involvement of hippocampal corticosterone receptors in behavioral phenomena. In: Brambilla G, Racagni G, De Wied D, eds. *Progress in psychoneuroendocrinology*. Amsterdam: Elsevier, 1980.
25. Tang G, Phillips R. Some age-related changes in pituitary-adrenal function in the male laboratory rat. *J Gerontol* 1978; 33: 377-82.
26. Riegler G. Chronic stress effects on adrenocortical responsiveness in young and aged rats. *Neuroendocrinology* 1973; 11: 1-10.
27. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985; 5: 1221-17.
28. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, Meaney MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci* 1990; 10: 3247-54.
29. Momose KJ, Kjellberg RN, Kliman B. High incidence of cortical atrophy of the cerebral and cerebellar hemispheres. *Radiology* 1971; 99: 341-8.
30. Bentson J, Reza M, Winter J, Wilson G. Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr* 1978; 2: 16-23.
31. Okuno T, Ito M, Yoshioka M, Nakano Y. Cerebral atrophy following ACTH therapy. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 20-3.
32. Sinforiani E, Livieri C, Mauri M, Bisio P, Sibilla L, Chiesa L, Martelli A. Cognitive and neuroradiological findings in congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 55-64.
33. Ling M, Perry P, Tsuang M. Side effects of corticosteroid therapy. *Arch Gen Psychiatr* 1981; 38: 471-7.
34. Martignoni E, Costa A, Sinforiani E, Liuzzi A, Chiadini P, Mauri M, Bono G, Nappi G. The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 343-54.
35. Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Meaney MJ, Nair NPV. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for sub-groups. *Neurobiol Aging* 1995 (sous presse).
36. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NPV, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 1994; 14: 2893-903.
37. Cushing H. Psychic disturbances associated with disorders of the ductless glands. *Am J Insanity* 1913; 69: 965-90.
38. Hennessy JW, Levine S. Stress, arousal and the pituitary-adrenal system: a psychoneuroendocrine hypothesis. In: Sprague JM, Epstein AN, eds. *Progress in psychobiology and physiological psychology*, vol. 8. New York: Academic Press, 1979: 133-78.
39. Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Nair NPV, Meaney MJ. Different cognitive deficits are associated with differences in the chronicity of circulating cortisol levels in human aging: the selective attention and arousal hypotheses revisited. *Psychoneuroendocrinology* 1995, sous presse.
40. Kerr DS, Campbell LW, Hao SY, Landfield PW. Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: increased effect during aging. *Science* 1989; 245: 1502-5.
41. Craft S, Dagogo-Jack SE, Wiethop BV, Murphy C, Nevins RT, Fleischman S, Rice V, Newcomer JW, Cryer PE. Effects of hyperglycemia on memory and hormone levels in dementia of the Alzheimer type: a longitudinal study. *Behav Neurosci* 1993; 107: 926-40.
42. Sapolsky RM, Plotsky PM. Hypercortisolism and its possible neural bases. *Biol Psychiatr* 1990; 27: 937-54.

quelques heures, tandis que chez des rats auxquels on administre des doses comparables pendant trois mois, on observe une diminution permanente du nombre de ces récepteurs [27]. En constituant deux groupes de rats âgés sur la base de leur performance au labyrinthe de Morris (des rats âgés présentant des troubles de mémoire spatiale et des rats âgés montrant une performance égale à celle de rats jeunes), on a montré que chez les rats âgés montrant des troubles mnésiques les concentrations de corticostérone étaient significativement plus élevées que chez ceux qui n'en montraient pas [28]. Qui plus est, les rats sans trouble mnésique ne différaient pas de rats jeunes quant à leur concentration plasmatique de corticostérone. En général donc, la présence de troubles cognitifs est corrélée à une perte de neurones hippocampiques. Chez l'homme, on a montré que des concentrations élevées de glucocorticoïdes sont associées à des troubles cognitifs et à une atrophie cérébrale [29-31]. Ainsi, l'exposition prolongée à des concentrations élevées de glucocorticoïdes semble accélérer le processus de vieillissement cérébral et pourrait être à la base des troubles cognitifs observés à l'âge avancé [15, 23, 28]. L'ensemble de ces études étaye l'hypothèse voulant que les glucocorticoïdes puissent progressivement endommager l'hippocampe au cours du temps. Le dommage hippocampique, en retour, aurait pour effet de désensibiliser l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien à la rétroaction négative exercée par les glucocorticoïdes, provoquant de ce fait une sécrétion accrue de ceux-ci. Ces deux événements, décrits par Sapolsky *et al.* [23] sous le nom de « cascade glucocorticoïde », forment un cercle de dégénérescence, chacun pouvant, de manière plus ou moins rapide, exacerber l'autre. Cependant, il a été démontré que l'exposition prolongée à des concentrations élevées de glucocorticoïdes peut affecter la fonction cognitive sans nécessairement conduire à une perte neuronale hippocampique. Dans ces cas, les troubles cognitifs [30-32], de même que l'atrophie cérébrale [33, 34], induits par les concentrations élevées de glucocorticoïdes sont réversibles après la réduction

tion des concentrations de glucocorticoïdes. Ces derniers résultats amènent à considérer l'importance de la physiologie cellulaire hippocampique (potentiation à long terme) dans l'interprétation des effets des glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif humain.

### **Un modèle humain des effets de l'hypersécrétion de glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif**

Nous avons récemment analysé les données provenant d'une étude longitudinale ayant mesuré, sur une durée de quatre ans, la production de glucocorticoïdes d'individus âgés [35]. Les résultats révèlent des profils de sécrétion de glucocorticoïdes profondément dissemblables au sein de la population âgée. Un premier groupe d'individus présente au cours du temps une augmentation significative des concentrations de cortisol qui atteignent des niveaux anormalement élevés lors de la dernière année de l'étude. Un second groupe présente une augmentation modérée des concentrations de cortisol. Un troisième groupe présente une diminution des concentrations de cortisol au cours des années [35].

Compte tenu du rôle possible de l'hippocampe dans les dérèglements de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la cognition humaine, nous avons postulé une association spécifique, chez le sujet âgé, de l'hypersécrétion de glucocorticoïdes à un profil amnésique. Des sujets âgés provenant des trois sous-groupes ont été soumis à des tâches mesurant la mémoire, l'attention et le langage [36]. Les résultats ont confirmé l'hypothèse. Les sujets âgés présentant une augmentation progressive significative des taux de cortisol ont fait preuve d'un trouble mnésique assimilable à celui généralement observé dans le syndrome amnésique. Les sujets âgés montrant une augmentation modérée des taux de cortisol et ceux présentant une diminution des taux de cortisol n'ont montré aucun trouble mnésique. Enfin, la performance mnésique des sujets âgés présentant une diminution des taux de cortisol

avec les années s'est avérée équivalente à celle des sujets jeunes [36].

Près d'un siècle après la description, par Harvey Cushing [37], de « troubles psychiques » chez les patients souffrant d'une sécrétion excessive de glucocorticoïdes, deux explications se confrontent, en vue de rendre compte des effets de l'hypersécrétion de glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif humain. La première suppose que les glucocorticoïdes agiraient en modifiant la vigilance du sujet, hypothèse née du lien étroit existant entre le stress, état auquel répond l'hormone glucocorticoïde, et la vigilance [38]. La seconde propose que les glucocorticoïdes, par leur impact toxique sur l'hippocampe, affecteraient spécifiquement la mémoire [15].

Le seul moyen de résoudre ce dilemme est, bien sûr, de mesurer ces deux sphères cognitives chez un même sujet présentant ou non une hypersécrétion de glucocorticoïdes. Nous avons donc soumis les sujets âgés présentant ou non une hypersécrétion endogène de glucocorticoïdes ainsi qu'un profil amnésique à un test mesurant la vigilance [39]. Dans cette tâche, le sujet doit détecter la présence d'une cible qui apparaît rarement et de manière imprévisible. Une diminution de la vigilance se traduit par une augmentation du temps requis pour détecter la cible et/ou par une diminution du nombre de détections correctes. Les résultats, inattendus, montrent que les sujets âgés ayant une augmentation significative du cortisol au cours du temps et un profil amnésique ont une performance normale à la tâche de vigilance. La performance des sujets âgés montrant une diminution progressive des concentrations de cortisol est également normale. En revanche, les sujets âgés présentant une augmentation modérée du cortisol, bien que n'affichant pas de troubles mnésiques, font preuve d'un trouble de la vigilance qui se traduit par une augmentation significative, au cours du test, du temps de détection de la cible [39].

Cette première dissociation neuropsychologique entre les troubles cognitifs associés à des concentrations modérées ou significativement élevées de glucocorticoïdes ouvre la voie à une interprétation nuancée des ef-

fets de l'hypersécrétion de glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif humain. Ainsi, des troubles de la vigilance seraient associés à une augmentation endogène modérée et/ou à l'administration exogène ponctuelle de glucocorticoïdes. En revanche, l'exposition prolongée d'un organisme à des concentrations élevées de glucocorticoïdes aurait un effet néfaste sur l'hippocampe [15], engendrant ainsi des troubles mnésiques (processus de sénilité [36, 39]).

Deux types de données soutiennent cette interprétation des effets des glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif. Tout d'abord, il a été démontré que l'activation des récepteurs des minéralocorticoïdes par des concentrations basales ou modérées de glucocorticoïdes induit une augmentation de l'excitabilité cellulaire dans l'hippocampe tandis que l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes par des concentrations élevées de glucocorticoïdes diminue l'activité cellulaire hippocampique [13, 40]. Ainsi, la réponse des récepteurs hormonaux au niveau de l'hippocampe ne suit pas une relation inversée entre concentrations de glucocorticoïdes et réponse cellulaire, mais montre bien une réponse différentielle de l'activité cellulaire hippocampique sous-tendue par deux types de récepteurs. Cet effet différentiel des glucocorticoïdes sur l'activité cellulaire hippocampique pourrait expliquer la dissociation neuropsychologique observée au sein de cette population âgée.

En second lieu, un lien a été suggéré entre le métabolisme du glucose, les concentrations de glucocorticoïdes et la cognition. Une étude effectuée par Craft *et al.* [41] auprès de patients atteints d'une démence de type Alzheimer a montré que l'augmentation progressive des glucocorticoïdes chez ces patients était significativement corrélée au déclin cognitif et que l'administration de glucose améliorerait la performance mnésique dans les stades préliminaires de la démence. Or, on sait que l'hippocampe est intimement impliqué dans le métabolisme du glucose. De plus, les glucocorticoïdes agissent en diminuant la recapture du glucose par les neurones hippocampiques [42]. Bien qu'on ait déjà démontré que les trois groupes d'individus âgés décrits pré-

cédemment ne diffèrent pas entre eux quant à leur concentration plasmatique de glucose [39], des modifications dans la recapture du glucose par les neurones hippocampiques en fonction des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes pourraient jouer un rôle dans les différents troubles cognitifs observés.

## Conclusion

C'est grâce à la collaboration entre quatre disciplines, la neuroendocrinologie, les sciences neurologiques, la psychiatrie et la neuropsychologie, que les effets des glucocorticoïdes sur le fonctionnement cognitif sont en voie d'être établis. La discipline neuroendocrinologique a mis en évidence l'accès des glucocorticoïdes au niveau cérébral, tandis que les sciences neurologiques établissaient le rôle de l'hippocampe dans l'activité et les dérèglements de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Pour sa part, la psychiatrie a décrit les premières manifestations affectives et cognitives dues à l'hypersécrétion endogène ou exogène de glucocorticoïdes. La discipline neuropsychologique, toute dernière à joindre les rangs de ce vaste champ d'étude, tente de décrire la nature spécifique des troubles cognitifs associés à l'hypersécrétion de glucocorticoïdes. Cette approche multidisciplinaire constitue donc un modèle qui pourra être appliqué à l'étude, encore plus étendue, des manifestations cognitives associées à divers dérèglements neurochimiques ■

## Summary

### Glucocorticoids and cognition

Following a review of the literature on the cognitive manifestations of endogenous hypercortisolemia, it is interesting to consider the cognitive deficits resulting from the exogenous administration of synthetic glucocorticoids to healthy human subjects. In both cases, attentional and mnemonic deficits are reported. In some cases, these deficits can worsen and give rise to a dementia or steroid psychosis. Similar cognitive deficits have been observed in a population of aged human subjects presenting an endogenous hypersecretion of cortisol. The results of this study, which combines endocrine and neuropsychological measures, suggest that both neuroendocrine and cognitive deficits may originate from hippocampal dysfunction. Ongoing studies of these aged individuals showing endogenous hypercortisolemia should show if this endocrine state marks the beginning of the senile process.

## TIRÉS À PART

S. Lupien.

1<sup>er</sup> MARS 1996

2<sup>e</sup> JOURNÉE INTERNATIONALE  
DU GEMHEP

Groupe Français d'Études  
Moléculaires des Hépatites

HÔTEL HILTON SUFFREN, PARIS

**VIRUS DE L'HÉPATITE C: VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE ET QUANTIFICATION DE LA RÉPLICATION VIRALE.**

### PRINCIPAUX THÈMES ABORDÉS

- **Génotypes du virus de l'hépatite C: analyse phylogénique, distribution mondiale, méthodes de détermination, aspects cliniques**
- **Distribution en "quasi-espèces" du virus de l'hépatite C: définition et méthodes d'étude**
- **Quantification de l'ARN du virus de l'hépatite C: méthodes de quantification standardisées, signification de la mesure de la charge virale, intérêt et utilisation pratique...**

### AVEC LA PARTICIPATION DE :

C. Bréchet  
A. Goudeau  
D. Greich (USA)  
J.M. Hureau  
G. Inchauspé  
J.J. Lefrère  
E. Lunel  
P. Marcellin  
S. Mishiro (Japon)  
J.M. Pawlowsky  
J.M. Seigneurin  
P. Simmonds (Royaume Uni)  
J. Sninski (USA)  
L. Stuyver (Belgique)  
C. Trépo  
M.S. Urdea (USA)  
J.P. Zarski

Renseignements et inscriptions :  
B.C.A.

6, boulevard du Général-Leclerc  
92115 Clichy, France.

Tél. : (1) 41.06.67.70.

Fax : (1) 41.06.67.79.

## PREMIÈRE CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LES MALADIES PAR HAPLOINSUFFISANCE

Fondation Mérieux - Lac d'Annecy, France. 26-29 juin 1996

Cette conférence couvrira le domaine des maladies humaines associées à une diminution de dosage génique. Les sessions seront consacrées :

- aux stratégies d'identification de gènes les plus récentes
- à la description moléculaire de pathologies liées à un gène ou plusieurs gènes contigus
  - à la description de modèles animaux
  - à certains gènes impliqués à la fois dans une pathologie congénitale et dans une prédisposition à la transformation maligne



### Comité scientifique

Alain Aurias, Paris, France  
Bernhard Horsthemke, Essen, Allemagne  
Marc Lipinski, Villejuif, France  
Peter Scambler, London, Grande-Bretagne

Le nombre de participants sera limité. Les résumés doivent être soumis, accompagnés d'un CV, avant le 26 janvier 1996. Une sélection sera effectuée pour des communications orales ou affichées.

Renseignements : (Fax) 33 1 45 59 70 24  
Marc Lipinski, CNRS URA 1156, Institut Gustave Roussy  
94805 Villejuif Cedex, France