

2m11.2820.11

**Université de Montréal**

**Étude en imagerie par résonance magnétique  
fonctionnelle des effets de l'administration  
aiguë de glucocorticoïdes synthétiques  
chez les humains.**

**Par Catherine Ménard**

**Département de physiologie**

**Faculté de médecine**

**Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
En Sciences Neurologiques**

**Novembre 1999**

**©Catherine Ménard, 1999**



W  
4  
N58  
2000  
N. 120

**Ce mémoire intitulé:**

**Étude en imagerie par résonance magnétique  
fonctionnelle des effets de l'administration  
aiguë de glucocorticoïdes synthétiques  
chez les humains.**

**Par Catherine Ménard**

**Département de physiologie**

**Faculté de médecine**

**Sera évalué par un jury composé des personnes suivantes:**

**Sonia Lupien / André Roch Lecours**

**Franco Leporé**

**Roger Godbout**

**Mémoire accepté le :** \_\_\_\_\_

## Sommaire

Les glucocorticoïdes (GCs) sont des hormones sécrétées par les glandes surrénales. En recherches, ces hormones stéroïdiennes sont fréquemment utilisées comme marqueurs de stress. Elles passent la barrière hémato-encéphalique et se lient à des glucocorticorécepteurs majoritairement concentrés dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Plusieurs études chez l'animal et l'humain ont démontré les effets néfastes d'une exposition cumulative aux GCs sur l'hippocampe. En effet, un stress chronique ou une exposition cumulative aux GCs peut induire une atrophie hippocampique ainsi qu'une détérioration des mémoires spécifiques à l'hippocampe. Notre laboratoire a tenté d'éclaircir la question entourant les effets aigus des GCs sur le cerveau. Des résultats antérieurs ont démontré que l'administration d'une dose aiguë d'hydrocortisone (cortisol synthétique) nuit à la performance des sujets à une tâche de mémoire de travail, spécifique au cortex préfrontal, laissant intact la performance à une tâche de mémoire déclarative, spécifique à l'hippocampe. D'une part, le cortex préfrontal contient un nombre important de glucocorticorécepteurs. D'autre part, cette région joue un rôle dans le rappel nécessitant un effort due à la superficialité de l'encodage (l'information encodée en surface) rendant le rappel plus difficile. L'hippocampe, qui est également impliquée dans des mécanismes mnésiques, joue par contre un rôle dans le rappel d'information profondément encodées; l'information encodée en profondeur facilite le rappel. Sachant également que l'hydrocortisone en dose

aiguë nuit à certains types de mémoire spécifiques au cortex préfrontal, nous avons étudié au moyen de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'impact d'une dose aiguë d'hydrocortisone sur l'activation cérébrale du cortex préfrontal et de l'hippocampe, lorsque les sujets sont soumis à une tâche de rappel sans et avec effort d'information préalablement encodées. La tâche de Heckers et collaborateurs (1998) s'avère un outil efficace parce qu'elle suscite une activation des régions mentionnées ci-haut. Pour ce faire, nous avons soumis un groupe expérimental (ayant reçu une dose intraveineuse de 35 mg d'hydrocortisone) ainsi qu'un groupe placebo (ayant reçu une dose intraveineuse de solution saline) à une tâche d'encodage en surface et en profondeur et avons mesuré l'activation cérébrale lors du rappel au moyen de l'IRMf. Compte tenu des données suggérant qu'une exposition aiguë aux GCs affecte principalement le cortex préfrontal (Lupien et al., 1999) nous posulons que l'administration de GCs devrait avoir un effet spécifique sur le rappel d'information encodées superficiellement et que cette effet devrait se traduire par une activation frontal différente du placebo au fMRI. Aucun effet de la drogue ne devrait être observé pour le rappel en profondeur et l'activation hippocampique. Les résultats de notre étude ont démontré qu'une dose aiguë d'hydrocortisone induit une hausse significative de l'activation du cortex préfrontal contrairement au traitement placebo et que cette hausse d'activation cérébrale, positivement corrélée au niveau de cortisol et significativement associée à un temps de réaction plus rapide des sujets à effectuer la tâche. Nous n'avons observé aucune différence significative dans l'activation

hippocampique. Cette étude est l'une des premières à avoir étudié au moyen de l'IRMf les effets aigus des GCs sur le cerveau. Les résultats obtenus permettent une redéfinition des effets des GCs sur le cerveau, en démontrant qu'une exposition aiguë à ces hormones affecte principalement le cortex préfrontal et non l'hippocampe.

**Table des Matières**

Sommaire	II
Liste des figures	I
1. Introduction	
2. Glucocorticoïdes	
2a. Glandes surrénales et cortisol	
2b. Glucocorticoïdes et stress	
2c. Glucocorticoïdes et axe hypothalamo-putuito-surrénalien	
3. Glucocorticorécepteurs	
4. Glucocorticoïdes et cognition	
4a. Sous-bassement cognitif	
4b. Effets chroniques des glucocorticoïdes sur la cognition	6
4c. Effets aigus des glucocorticoïdes sur la cognition	16
5. Impact de l'IRMf sur l'étude des processus mnésiques humains	24
5a. Technique d'IRMf	24
5b. Induction cognitive de l'activation cérébrale	26
5c. Induction neuroendocrinienne de l'activation cérébrale	30
6. Position du problème	31
Article	33
Discussion	62
Bibliographie	71
Annexes	79

**Liste des figures**

Fig.1 Cortisol levels in subjects	48
Fig.2 Prefrontal activation during deep-and shallow encoded words recall conditions	49
Fig.3 Hippocampal activation during deep-encoded words recall conditions	50
Fig.4. Performance during deep-and shallow encoded words recall conditions	51
Fig.5.Reaction in time during deep-and shallow encoded words Recall conditions	52



## 1. Introduction

En concentration normale dans le corps, les glucocorticoïdes (GCs) agissent comme régulateurs pour la majorité des systèmes de l'organisme. Bien qu'essentiels au bon fonctionnement de ce dernier, les GCs présentent une face cachée dangereuse et dans certains cas fatale pour ces systèmes, incluant le système nerveux central dont il sera question tout au long de cet ouvrage. En effet, en concentrations excessives, les GCs nuisent au bon fonctionnement de certaines régions du cerveau impliquées dans la mémoire (Lupien et al., 1997) et peuvent causer au pire la mort neuronale (Landfield et al., 1978). Également considérés comme des marqueurs importants de stress, les GCs ont ouvert la porte à un fascinant domaine d'investigation. De la neuroendocrinologie à la neuropsychologie, les recherches ne vont que de l'avant et nous nous joignons à cet essor scientifique par l'incorporation d'un outil qui a changé la face des sciences neurologiques, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

## 2. Les glucocorticoïdes

Les GCs sont des hormones surrénaliennes, synthétisées en périphérie mais dont la régulation s'effectue principalement au niveau de l'hypothalamus (Jacobson et al., 1991; Kovacs et al., 1987). Leur action s'étend sur l'ensemble

de l'organisme mais pour les fins de cette étude, nous nous limiterons à leur importante influence sur le cerveau.

#### 2a. Glandes surrénales et cortisol.

Le cortisol est une hormone de la famille des GCs, sécrétée par le cortex de la glande surrénale. Ces glandes sont situées au-dessus des reins et sécrètent les GCs dans le sang. Les GCs exercent leur action sur la majorité des systèmes de l'organisme et sont essentiels à la vie. Les GCs en plus de leur action anti-inflammatoire, sont impliqués dans le métabolisme du glycogène et ainsi favorisent la production du glucose (Watnabe et al., 1984). Les GCs inhibent également l'utilisation et le transport du glucose dans les tissus adipeux et activent la lipolyse dans ces tissus (York et al., 1984). En concentration excessive et cumulative, les GCs mènent à une redistribution inégale des lipides à travers l'organisme, favorisant l'accumulation de gras au niveau du haut du corps (Tucker et al., 1984). Enfin, toujours en concentration excessive dans le corps, les GCs suppriment les réponses immunologiques (Cupps et al, 1982).

Dans le sang, 90 à 97% du cortisol se lie à des protéines de transport. La plus fréquente liaison est celle du cortisol avec une protéine sécrétée par le foie, appelée transcortine ou "*corticobinding globulin*" (CBG). L'albumine est également une protéine plasmatique pouvant se lier au cortisol (Pardridge, 1981). Conformément à l'hypothèse de Mendel (1989), l'activité biologique d'une hormone est proportionnelle à la concentration d'hormone libre dans le

sang. C'est uniquement la forme libre du cortisol qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi exercer son action sur le cerveau en se liant à des récepteurs spécifiques appelés glucocorticorécepteurs ou GRs (Reul et Kloet, 1985). C'est également sous cette forme libre que le cortisol se rend aux glandes salivaires et se retrouve dans la salive. Ainsi, en prélevant des échantillons salivaires, il est facile de mesurer les concentrations de cortisol libre dans le corps. Cette méthode non invasive et non stressante est fréquemment utilisée et bien souvent préférée aux analyses sanguines (Kirschbaum et Hellhammer, 1994).

#### 2b. Glucocorticoïdes et stress.

Le cortisol chez les humains ainsi que la corticostérone chez les animaux sont considérés comme des marqueurs biochimiques importants de stress. En effet, on observe une hausse marquée de ces stéroïdes dans le sang, la salive et l'urine suite à un stress quelconque. Selye (1956) a démontré chez une population normale de rats soumis à plusieurs types de stressseurs, une hypersécrétion de GCs. Depuis, plusieurs chercheurs ont utilisé le cortisol (humain) ou la corticostérone (animal) dans des études neuroendocrinologiques du comportement (Lupien et al., 1997; McEwen et al., 1995; Dorio et al., 1993). Lupien et ses collaborateurs (1997) ont démontré que l'anticipation seule du stressseur peut même être suffisante pour produire une hausse significative de cortisol. Cette réponse physiologique au stress ou à l'anticipation de ce dernier ne prend que quelques minutes à survenir (Sapolsky, 1982).

### 2c. Glucocorticoïdes et axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien.

Suite à une hausse de cortisol due par exemple au stress, l'hormone revient rapidement à des concentrations normales en raison d'un mécanisme de régulation mis en branle par l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (axe HPS). Cet axe HPS permet ainsi le maintien de concentrations normales de cortisol via un mécanisme de rétroinhibition. En d'autres mots, la réponse HPS au stress est un mécanisme de base adaptatif chez tous les êtres vivants (Meaney et al., 1995).

Le déclenchement de la réponse cortisolémique débute dans le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus. Cette région contient des neurones produisant la corticotropine ou "*corticotropin releasing factor*" (CRF). Lorsque les neurones du PVN sont activés, le CRF est libéré dans la partie antérieure de la pituitaire, entraînant la libération d'une autre hormone appelée hormone adrénocorticotropique ou "*adrenocorticotropin hormone*" (ACTH). L'ACTH facilite la synthèse des GCs dans le cortex surrénalien ainsi que la libération de cette hormone dans l'organisme. Suite à une libération de GCs, l'hormone interagit avec des récepteurs situés dans l'hypothalamus et la glande pituitaire, ce qui a pour conséquence d'inhiber la sécrétion subséquente de CRF et d'ACTH. Cette rétroinhibition est à la base de la régulation de l'axe HPS (Vale et al., 1981; Guillemin et al., 1977, Sapolsky, 1986).

Les GCs libres traversent la barrière hémato-encéphalique et agissent sur le cerveau. L'hippocampe et le cortex préfrontal sont deux structures qui contiennent un nombre important de GRs. Dû à ce fait, ces deux régions deviennent alors des sites d'action importants à la rétroinhibition, autant chez l'humain (Murros et al., 1993 ; Shimizu et al., 1997) que chez l'animal (Dorio et al., 1993; Bagley et Moghaddam, 1997 ; Moghaddam et al., 1994 ; Jacobson et Sapolsky, 1991 ; Feldman et Conforti, 1985). Des dommages à l'une ou l'autre de ces régions ainsi qu'aux structures cérébrales de l'axe HPS peuvent interférer avec la régulation hormonale des GCS et induire des dommages supplémentaires au cerveau. D'après Landfield et ses collaborateurs (1978), la perte neuronale dans l'hippocampe et le cortex préfrontal peut être positivement corrélée avec une hyperactivation de l'axe HPS.

Comme cela a été mentionné dans les paragraphes précédents, la sécrétion de cortisol est régulée par l'axe HPS. Cette sécrétion hormonale est également bien caractéristique d'un cycle circadien spécifique qui coïncide avec le cycle veille-sommeil. Durant ce cycle, l'hormone atteint son sommet immédiatement après le réveil, son niveau dans le corps ensuite diminue graduellement jusqu'en fin de soirée. Puis, durant la nuit et très tôt le matin, son niveau grimpe pour finalement atteindre de nouveau son sommet (Van Cauter et al., 1989, 1992).

Il est évidemment très important de considérer les fluctuations hormonales diurnales lors de l'expérimentation et de l'interprétation des données relatives à la mesure de cortisol ou de corticostéroïdes. Il est également crucial lors de l'élaboration d'un protocole de tenir compte de l'heure de l'expérimentation. De plus, si l'expérimentation se voit limiter à une heure spécifique (peu importe la raison), l'expérimentateur se doit de soumettre tous ses sujets à la même condition horaire afin de minimiser voire même enrayer tous biais due à la modulation circadienne hormonale.

### 3. Glucocorticorécepteurs

Les GRs sont des récepteurs cytoplasmiques se logeant à la surface membranaire des cellules de maintes régions cérébrales telles le septum, l'amygdale, le locus coeruleus, le noyau raphe, l'hypothalamus, la pituitaire et principalement l'hippocampe et le cortex préfrontal (Reul et al., 1985). Il existe deux types de GRs appelés Type I et Type II. L'affinité des GCs aux deux types de récepteurs dépend de la concentration de GCs dans le sang (McEwen & al, 1986). Les Types I (Miller & al., 1990) sont principalement activés lorsque les GCs sont en concentration normale dans le sang, tandis que les Types II sont activés suite à une hausse de concentration de l'hormone dans le sang (DeKloet & al., 1975). Il existe deux différences majeures entre les récepteurs de Type I et de Type II. D'une part, ces récepteurs diffèrent par leur affinité à reconnaître les GCs. Les récepteurs de Type I ont une affinité de six à dix fois supérieure à

celle des Types II (Reul & DeKloet, 1985). Ainsi, à basses concentrations de cortisol (e.g. en fin d'après-midi chez l'humain), les récepteurs de Types I sont activés à 90% de leur capacité tandis que les récepteurs de Types II ne sont activés qu'à 10% de leur activité. Lors d'un stress, ou lors du maximum des concentrations cortisolémiques dû au cycle circadien (matin chez l'humain), les récepteurs de Type I sont saturés, tandis qu'on rapporte une occupation de l'ordre de 64 à 75% des récepteurs de Type II (Reul & DeKloet, 1985).

La deuxième différence importante existant entre les récepteurs de Type I et de Type II tient à leur distribution dans le cerveau. Tandis que les récepteurs de Type I sont exclusivement concentrés dans les régions sous-corticales du cerveau (particulièrement dans le système limbique incluant l'hippocampe, le gyrus hippocampique, le gyrus fusiforme), les récepteurs de Types II sont concentrés à la fois dans les régions corticales et dans les régions sous-corticales. Au niveau cortical, on a rapporté les concentrations les plus élevées de récepteurs de Type II au niveau du cortex préfrontal médian et dorsolatéral (Meaney et Aitken, 1985).

Des études ont démontré que l'activation des récepteurs de Type I (dans le gyrus Dentelé et la corne d'Ammon), suite à une circulation normale de cortisol, serait nécessaire au bon fonctionnement et au maintien des neurones. L'activation des Type II, suite à une hausse de cortisol dans la circulation sanguine, participerait plutôt à la destruction neuronale (McEwen et al., 1996).

La stimulation des récepteurs de Types I et II entraîne des conséquences inverses. Par exemple, chez un animal adrénaléctomisé, l'activation des Types I est associée à une diminution de l'entrée des courants calciques, une désensibilisation des récepteurs 5HT-1A ainsi qu'une réponse amoindrie aux inputs synaptiques excitateurs et inhibiteurs (Beck et al., 1992; Birnstiel et al., 1995). À l'opposé, l'activation des récepteurs de Types II entraîne une augmentation des courants calciques intracellulaires et une réponse amplifiée aux inputs excitateurs N-Méthyl-D-aspartate, sérotoninergiques et cholinergiques (Joël et al., 1994).

Toujours en relation avec les deux types de récepteurs, des effets différentiels sur la plasticité neuronale ont également été observés. Tandis que l'activation des Types I entraîne une augmentation de la potentialisation à long terme (LTP), on observe une diminution de cette dernière suite à l'activation des Types II (Diamond et al., 1992). Ces données supportent la théorie sur la relation biphasique existant entre les GCs et la LTP ou la cognition, Ce point sera expliqué plus en détail dans la prochaine section.



#### 4. Glucocorticoïdes et cognition

##### 4a. Sous-bassement cognitif

Il existe trois processus mnésiques temporellement distincts: l'encodage, la consolidation, et le rappel. L'encodage de l'information peut se faire soit en surface soit en profondeur. L'encodage en surface implique les caractéristiques superficielles du stimulus telles sa forme ou encore sa couleur ("*shallow encoding*") par exemple lorsqu'on demande au sujet de dire combien de "t" comptent les mots. L'encodage en profondeur a rapport avec la signification des stimuli ("*deep encoding*") par exemple lorsqu'on demande au sujet de compter le nombre de significations différentes pouvant s'appliquer au mot (Schacter et Tulving, 1994; Fletcher et al, 1997; Shallice et al, 1994). Une fois l'information encodée, elle est consolidée i.e. que par des processus d'élaboration ou de répétition, elle est envoyée en mémoire à long terme. On mesure l'entrée de l'information en mémoire à long terme au moyen de tâches de rappel. Le rappel de l'information encodée peut se faire à l'aide de trois types de tâches. Le premier type est la tâche dite de rappel libre. Au cours de cette tâche, le sujet doit essayer de se rappeler le plus grand nombre possible de stimuli auxquels il a été exposé au préalable. Le deuxième type est la tâche de rappel indicé. Cette tâche facilite le rappel en suggérant au sujet une partie de la réponse (ex.: en présentant les trois premières lettres d'un mot appris auparavant). Enfin, le dernier type de tâche de rappel est la tâche dite de reconnaissance au cours de laquelle on présente au sujet un ensemble de stimuli à l'intérieur duquel se

trouve les stimuli encodés ainsi que de nouveaux stimuli. Le sujet doit reconnaître les stimuli qui lui sont familiers (Schacter et Tulving, 1994).

L'hippocampe est une structure du cerveau importante dans l'apprentissage ou la mémoire déclarative ainsi que dans la mémoire spatiale (Einchenbaum, 1992). La mémoire déclarative consiste en la capacité d'emmagasiner de l'information nouvelle relativement aux événements spécifiques (mémoire explicite), de même qu'aux faits et connaissances générales des individus (mémoire sémantique) (Squire et Zola-Morgan, 1991). Les études chez les amnésiques ont permis de démontrer l'implication de cette structure cérébrale dans les processus mnésiques (Victor et Agamanolis, 1990; Zatorre et McEntee, 1983; Shimamura et al, 1995). Cette région joue un rôle important relativement aux associations entre les stimuli et leur contexte temporo-spatial ainsi qu'entre les événements et leur contexte sémantique (Squire, 1992). L'hippocampe permet également de filtrer les informations pertinentes de celles qui ne le sont pas (McEwen, 1982).

Le cortex préfrontal est une autre région importante impliquée dans certains processus de mémoire, plus précisément la mémoire de travail (Baddeley, 1995). La mémoire de travail ou mémoire à court-terme est une mémoire active nous permettant de réactiver ou de repêcher un contenu sensoriel ou moteur stocké en mémoire ou encore de maintenir pour un temps très bref une information dans le but d'un éventuel traitement cognitif (Fuster,

1996). Les études chez les cérébro-lésés préfrontaux ont démontré que ces patients étaient bien souvent impulsifs, présentaient des troubles de l'humeur ainsi que des troubles de l'attention et de la mémoire (Petrides et Milner, 1982). Goldman-Rakic (1995; 1987) a observé ces mêmes caractéristiques chez les primates lésés au niveaux du cortex préfrontal dorsolatéral. Elle met l'accent sur l'importance du cortex préfrontal chez l'humain et les animaux en tant que centre de traitement de l'information en mémoire de travail ou mémoire à court terme. Un des rôles du cortex préfrontal, relativement à la mémoire de travail est de récupérer l'information stockée en mémoire à long terme et de la traiter en mémoire à court terme selon les exigences de la situation, rendant ainsi possible la résolution de problèmes (Baddeley, 1992). La mémoire de travail est activée pendant quelques secondes seulement. Le lobe frontal permet également de gérer, de programmer et de vérifier l'information (Luria, 1973; Shallice, 1991). Des études en IRMf chez les humains confirment ces données et démontrent le rôle de la partie antérieure du cortex préfrontal dans la capacité d'intégrer à la fois les processus de mémoire de travail et attentionnels (Koechlin et al., 1999). En d'autres mots, le cortex préfrontal, plus précisément le cortex fronto-polaire préfrontal serait impliqué dans la résolution de problèmes complexes et la planification (Grafman, 1995; Owen et al., 1996). Cette région s'active bilatéralement lorsque les sujets ont en tête un but quelconque, ce qui tient de la mémoire de travail, tout en explorant et évaluant d'autres buts potentiels, ce qui tient alors des processus de planification et de raisonnement.

L'attention, qui se définit bien souvent comme une sélection d'information des plus pertinentes parmi un ensemble plus ou moins pertinent, a été longtemps associée à des manifestations visuelles apparentes telles les fixations visuelles ou encore les saccades visuelles qui sont des fonctions de l'ordre du lobe frontal (aire primaire motrice, aire visuelle frontale) (Suzuki et al., 1977; Boch et al., 1989). L'attention est un état ou fonction chez l'individu ou l'animal qui peut varier en terme d'intensité, de degré et également de durée. Ces facteurs dépendent bien souvent de l'effort cognitif (Kahneman, 1973). Ainsi, plus une tâche est difficile, plus elle est susceptible d'augmenter l'attention que l'animal ou l'individu porte au stimulus ou à la situation. Il semblerait que l'activité neuronale bilatérale du cortex préfrontal dorsolatéral dépend des demandes attentionnelles d'une tâche et varie en fonction de la difficulté de cette dernière (Lecas, 1995). Une autre étude démontre que le cortex préfrontal dorsolatéral pour les deux hémisphères est impliqué dans la sélection et le maintien de toutes informations pertinentes durant une tâche de mémoire de travail (Rainer et al., 1998). D'autres ont démontré que les gyri médian et inférieur frontal sont impliqués dans le maintien temporel et la manipulation de l'information (Cohen et al., 1994; Baddeley et al., 1992; Goldman-Rakic et al., 1987).

Des études chez les cérébro-lésés ont permis d'identifier les fonctions des différentes régions du lobe frontal. Des lésions orbito-frontales semblent

affecter principalement les émotions et les comportements sociaux (Bechara et al., 1994), tandis que des lésions du cortex préfrontal dorsolatéral altèrent les capacités de l'individu à planifier et organiser l'information. On remarque également chez les cérébro-lésés frontaux une incapacité à détourner leur attention d'un stimulus ou à changer de stratégie. Pour cette raison, ces patients ont une pauvre performance au "Wisconsin Card Sorting Test" ou WCST (Milner, 1963). Dans une étude en tomographie par émission de positrons, les cortex préfrontal dorsolatéral et ventral ont été activés bilatéralement (avec un biais vers l'hémisphère gauche) durant le WCST (Nagahama et al., 1996). Ce test est une tâche complexe qui rassemble plusieurs fonctions cognitives soit l'apprentissage de règles, la formation de concepts, la capacité de changer de stratégie ou encore celle de détourner son attention d'un stimulus qui n'est plus pertinent vers une autre qui le devient. Étant donné que ce test implique plus d'une fonction cognitive, il est bien difficile d'associer ces différentes fonctions à une région du cerveau. Des chercheurs ont simplifié le WCST en ne conservant que la composante cognitive découlant du détournement attentionnel. Il ont démontré que le cortex préfrontal dorsolatéral droit faisait partie des régions activées lors de l'accomplissement de cette tâche, ce qui suggère encore là, la participation du cortex préfrontal dans les processus attentionnels (Nagahama et al., 1998). Pour ce qui est de la latéralisation lors d'une tâche de mémoire de travail ou attentionnelle, il ne semble pas y avoir de préférence hémisphérique. Il y a latéralisation en fonction de la tâche et des stimuli utilisés, ce qui peut expliquer les différences dans les résultats

anatomiques des études en imagerie cérébrale (Nagahama et al., 1998; Cohen et al., 1994). Pour notre étude, nous avons emprunté une tâche cognitive à Heckers et al (1998), qui sera décrite un peu plus loin. Heckers et al (1998) ne fait nullement mention de latéralisation car la tâche active bilatéralement le cortex préfrontal.

Des études ont consacré leur attention sur les effets négatifs des GCs sur la mémoire. Certains chercheurs ont également étudié la relation entre différentes concentrations de GCs dans le cerveau et la potentialisation à long terme ou LTP dans l'hippocampe (Bennett et al., 1991). Ces études suggèrent une relation dose-dépendante entre les niveaux de GCs et leurs effets sur la cognition ou encore la LTP (Filipini et al., 1991). Il semblerait qu'il existe une corrélation positive entre la concentration de GCs et l'amplitude de la LTP lorsque les GCs sont retrouvés à de basses concentrations. Au contraire, il existe une corrélation négative entre les GCs et l'amplitude de la LTP lorsque les GCs sont retrouvés à de hautes concentrations (Bennett et al., 1991).

De bas niveaux de GCs facilitent l'apprentissage chez des rats tandis que des taux élevés de l'hormone semblent empêcher le maintien des réponses conditionnées (Kovacs et al., 1976). D'autres études sur les effets différentiels des GCs sur la mémoire ont observé qu'une administration aiguë de corticostérone chez des rats adrénalectomisés augmentait leur performance

cognitive ( Mc Cormick et al., 1995) et que l'administration de GCs à de jeunes rats induisait des déficits mnésiques (Dachir et al., 1993).

Ainsi, nous constatons dans un premier temps l'influence des GCs sur certains processus d'apprentissage et mnésiques et dans un deuxième temps l'existence d'une relation en dose-réponse entre les niveaux de GCs dans le cerveau et la LTP ainsi que diverses formes de processus mnésiques (Lupien et al., 1997). Des études récentes effectuées chez l'animal ont également permis de démontrer l'existence d'une relation entre la dose de GCs administrée et la performance cognitive et que cette relation est due à l'occupation des récepteurs de Type II et n'implique pas l'activation des récepteurs de Type I. Conrad et collaborateurs (1997) ont administré des agonistes de Type I ou de Type II à des rats surrénalectomisé, ou des antagonistes de Type I ou de Type II à des rats intacts. La mémoire spatiale des rats était ensuite mesurée au moyen d'un labyrinthe. Les résultats ont démontré que l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de Type II menait à une détérioration de la performance mnésique tandis que l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de Type I n'avait aucun effet sur la performance des rats. Ces données ont mené les auteurs à interpréter la présence d'une relation entre la concentration circulante de GCs et la performance cognitive comme étant due à l'occupation différentielle des récepteurs de Type II à différentes concentrations de GC. Ils ont prouvé cette hypothèse dans une étude ultérieure (Conrad & al., 1999) dans laquelle ils ont administré différentes doses d'agonistes de Type II à des rats

surrénalectomisés et mesuré leur performance mnésique. Ensuite, ils ont déterminé le pourcentage d'occupation des récepteurs de Type II aux différentes doses d'agonistes administrés. Ils ont rapporté l'existence d'une relation quadratique significative (U-inversée) entre le pourcentage d'occupation des récepteurs de Type II et la performance mnésique des rats. Ces données ont démontré que l'existence d'une courbe en U-inversée entre les concentrations circulantes de GCs et la performance mnésique est essentiellement due à l'occupation différentielle des récepteurs de Type II à différentes concentrations de GCs.

#### 4b. Effets chroniques des glucocorticoïdes sur la cognition.

Jusqu'à ce jour, les études chez l'animal de même que chez l'humain s'orientent principalement vers les effets chroniques des GCs et du stress sur l'hippocampe et ses mécanismes mnésiques sous-jacents (Magarinos et al., 1997 ; Sapolsky et al., 1984 ; Landfield et al., 1981 ; Lupien et al., 1994, 1998).

L'intérêt porté à l'action des GCs sur le cerveau a pris un essor fulgurant vers la fin des années 40 et le début des années 50 avec l'utilisation thérapeutique des corticostéroïdes pour traiter les maladies inflammatoires. La popularité de la thérapie hormonale a mérité aux corticostéroïdes le nom de drogues miracles, "*wonder drug*" (Ling, 1981). Toutefois, il fut rapidement démontré que les patients traités avec des doses excessives de cortisone, soit plus de 40 mg/jour pendant plusieurs semaines voire même plusieurs mois,



présentaient des effets secondaires sévères. L'ensemble des symptômes observés chez ces patients traités à la cortisone ont été regroupés sous le nom de "psychose stéroïdienne". Cette pseudo psychose se définit par des manifestations d'anxiété, de labilité émotionnelle passant de l'euphorie à la dépression, d'insomnie, d'agitation, d'hallucination visuelle et auditive, d'apathie et également de déficits mnésiques importants (Hall, 1979).

Les personnes atteintes du syndrome de Cushing ont des excès chroniques endogènes de GCs causés habituellement par une tumeur au niveau du cortex surrénalien ou de la pituitaire. Ces personnes présentent également des manifestations similaires à celles de la psychose stéroïdienne. Parmi ces manifestations on retrouve le plus fréquemment la dépression et des déficits de la mémoire et de l'attention (Whelan, 1980).

Ces études sous-tendent l'implication des GCs dans la cognition et principalement la mémoire. Les symptômes psychotiques observés chez les patients traités à la cortisone disparaissent lorsque le traitement hormonal est interrompu ou si les doses sont diminuées (Varney, 1984). La majorité des personnes souffrant de dépression (Rubinow, 1984; Gotthardt, 1995; Londen, 1998) ainsi que certaines personnes âgées (Lupien et al., 1996; Kelly et al., 1995; Sapolsky, 1986), souffrent d'hypersécrétion de cortisol, de troubles mnésiques et de troubles de l'humeur similaires aux troubles observés chez les personnes atteintes de la maladie de Cushing. Grâce aux techniques d'imagerie

cérébrale, il a été possible d'observer une atrophie hippocampique dans plusieurs de ces cas d'hypercortisolémie chronique, que ce soit chez les personnes souffrant de la maladie de Cushing ou celles traitées à la cortisone (Starkman et al, 1992), chez certaines personnes âgées (Lupien et al., 1998) ou encore chez les patients souffrant de dépression (Sheline et al., 1996). L'atrophie observée dans le cas de la maladie de Cushing s'est avérée être réversible suite à une surrénalectomie et un remplacement hormonal (Heinz et al., 1977). Les résultats de Heinz ont été dupliqués chez l'animal. Reagan et ses collaborateurs (1997) ont atrophié l'hippocampe de plusieurs rats en les exposant chroniquement à un stress ou à des doses élevées de corticostérone. Il ont également démontré que l'atrophie se résorbait suite à un retour aux concentrations normales de l'hormone.

Des observations en laboratoire chez le rat et le singe ont pu confirmer que l'atrophie cérébrale impliquant spécifiquement l'hippocampe se limite aux dendrites de la régions CA3 des neurones pyramidaux de l'hippocampe (McEwen et al.,1995). Cette atrophie dendritique n'est pas directement reliée aux GCs. En effet, les GCs en concentration excessive, faciliteraient l'expression des récepteurs glutamatergiques dans l'hippocampe, favorisant ainsi l'activation excito-toxique du glutamate dans cette région via l'augmentation intracellulaire de calcium (Bartanusz et al., 1995). Les récepteurs glutamatergiques sont majoritairement concentrés au niveau des dendrites de la régions CA3 de l'hippocampe. La réversibilité de l'atrophie, de même que

l'étendue des dommages se limitant aux dendrites est un signe de plasticité de l'hippocampe chez l'adulte humain ou animal ainsi que de l'existence d'un mécanisme physiologique adaptatif mis en branle suite à une exposition excessive et récurrente aux GCs (McEwen et Magarinos, 1997).

Il a été souvent démontré que l'exposition à un stress ou aux GCs avait des répercussions importantes sur la mémoire épisodique et spatiale, chez les animaux autant que chez les humains (Lupien et McEwen, 1997; McEwen et Sapolsky, 1995; Kirschbaum et al., 1996). Des études chez les rats à qui ont administré de fortes doses de corticostérone pour plus de trois mois, ont démontré que ces animaux avaient une performance déficitaire à des tâches impliquant l'hippocampe (ex. : Labyrinthe de Morris sous l'eau) en comparaison aux groupes de rats contrôles (Dachir et al., 1993; Arbel et al., 1994; Bodnoff et al., 1995). Une autre étude utilisant des rats âgés présentant une hyperactivité de l'axe HPS, démontre que cette population a une pauvre performance à des tâches de mémoire spatiale et présente également des pertes neuronales dans l'hippocampe (Issa et al., 1990). Corroborant ces données chez l'humain, il a été démontré que plusieurs personnes âgées avaient des niveaux de base de cortisol plus élevés que la normale (Lupien et al., 1996). Cette dysfonction hormonale chez ces personnes a été positivement corrélée à des troubles cognitifs impliquant plus précisément la mémoire déclarative et l'attention (Lupien et al., 1994) de même qu'à une atrophie hippocampique (Lupien et al., 1998). Toutes

ces études révèlent que les dommages neuronaux impliquant l'hippocampe ont été observés suite à une exposition chronique et cumulative aux GCs.

Durant le vieillissement, on observe une diminution de l'expression des récepteurs de Types I et de Types II. Cela s'explique en partie par une exposition chronique aux GCs ( tel est également le cas chez les personnes atteintes du syndrome de Cushing). Chez des jeunes souris, l'administration d'un agoniste de Type II entraîne une diminution des pointes électriques ("*spike*") dans l'hippocampe, phénomène que l'on n'observe pas chez les souris plus âgées (DeKloet et al., 1987). Une étude de dose-réponse trouve une corrélation positive entre le niveau de cortisol et la performance à une tâche de mémoire spatiale pour des rats jeunes tandis que pour les rats âgés, tout le contraire est observé soit une corrélation négative entre le niveau de cortisol dans le sang et la performance à cette même tâche de mémoire (Yau et al., 1992).

Avec les données ramassées jusqu'à ce jour, nous savons que les récepteurs de Types II dans l'hippocampe sont principalement activés chez certaines personnes âgées au prise avec des taux élevés de cortisol de même que chez les personnes atteintes de la maladie de Cushing. Cette activation constante des Types II entraîne une éventuelle diminution du nombre des récepteurs en plus d'une désensibilisation de ces derniers. Il n'y a pas que chez

ces deux populations que ce phénomène s'observe mais dans tous les cas d'exposition chronique aux GCs.

Parce qu'il s'agit d'exposition chronique aux GCs, il est impossible de transposer ces données aux effets aigus des GCs (administration de stéroïdes synthétiques ou suite à un stress) chez des sujets jeunes. Les effets aigus des GCs sont à tort associés aux effets chroniques GCs, d'où l'intérêt de cet ouvrage de mettre en lumière uniquement les effets aigus des GCs sur le cerveau et la cognition.

#### 4c. Effets aigus des glucocorticoïdes sur la cognition.

Une question demeure non élucidée à savoir si les effets aigus des GCs sur le cerveau et la cognition s'apparentent aux effets chroniques de ces derniers. Comme cela a été mentionné auparavant, l'hippocampe n'est pas l'unique région du cerveau à contenir d'importantes concentrations de GRs et à être impliquée dans la boucle de rétroinhibition des GCs. Plusieurs études soutiennent l'idée que la partie médiane et dorsolatérale du cortex préfrontal est tout autant un site d'action important pour les GCs, d'autant plus que cette région cérébrale présente une densité importante de récepteurs de Type II, qui sont, rappelons-le, les récepteurs préférentiellement activés lors d'un stress (Meaney et Aitken, 1985, Sarrieu et al., 1988).

Magarinos et ses collaborateurs (1997) ont soumis des rats à un stress pendant 21 jours consécutifs et ont observé chez ces derniers une atrophie des dendrites apicales de la région CA3 des neurones hippocampiques suite à un input excitateur dans cette région. D'autres rats exposés au même stress pour une seule journée n'ont pas du tout présenté ces changements morphologiques au niveau de l'hippocampe. Ce dernier point introduit le rationnel de cette présente étude soit de fournir un élément de réponse à la question des différences entre les répercussions sur l'organisme d'une exposition chronique aux GCs et celles d'une exposition aiguë à l'hormone. Les prochains paragraphes rapportent les données qui nous laissent croire que cette différence est principalement due aux différentes régions affectées par l'exposition chronique ou aiguë aux GCs.

Le cortex préfrontal est une région très réactive au stress. Maintes études sur le stress ont fait allusion au contrôle adaptatif du cortex préfrontal suite à un stress (Bagley et Moghaddam, 1997). Certaines études se sont penchées sur l'input monoaminergique dans le cortex préfrontal suite à stress (Goldstein et al., 1996), tandis que d'autres ont étudié la sensibilisation des GRs dans le cortex préfrontal suite à un stress psychologique (Meaney et al., 1988). La réponse au stress n'induit pas seulement une élévation des GCs mais produit aussi une augmentation de la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal (Sullivan et Gratton, 1998), de même qu'une augmentation de la transmission glutamatergique dans l'hippocampe et le lobe préfrontal

(Moghaddam et al, 1994). La modulation de l'activité de ces neurotransmetteurs en réponse à un stress ou à une augmentation aiguë de GCs semble être différente pour l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ainsi, suite à un stress, on observe une activation glutamatergique dans ces deux régions cérébrales. Par contre lorsque le stress est présenté une seconde puis une troisième fois, on remarque une diminution de l'activation du cortex préfrontal qui reflète une adaptation à ce stress. Dans le cas de l'hippocampe, l'activation glutamatergique continue d'augmenter lors de chaque présentation du stress (Bagley et Moghaddam, 1997). Ces études nous renseignent sur l'implication différentielle du cortex préfrontal et de l'hippocampe face au stress.

Sur le plan cognitif, des études psychologiques révèlent que le stress aigu peut nuire à la rétention de diverses informations en mémoire de travail en surchargeant la capacité de celle-ci (Mandler, 1979 ; Hamilton, 1979). Ces études sont intéressantes si on considère la relation établie depuis bien longtemps déjà entre le cortex préfrontal et la mémoire de travail.

Lupien et ses collaborateurs (1999) ont administré par intraveineuse à de jeunes sujets normaux différentes doses d'hydrocortisone (cortisol synthétique) (40µg/kg/h, 300µg/kg/h, 600µg/kg/h). Les sujets ayant reçu une dose élevée d'hydrocortisone avaient une moins bonne performance à une tâche de mémoire de travail que les sujets ayant reçu des doses plus faibles ou une solution placebo. Cette diminution de la performance se traduisait par une augmentation

significative des temps de réaction des sujets à la tâche de mémoire de travail. Leur performance à une tâche de mémoire déclarative de même que leur niveau de vigilance demeurait normale. Durant le test de vigilance “Continuous Performance Test”, emprunté à Rosvold (1956), le sujet devait détecter par exemple une pomme parmi un ensemble de fruit. Lupien et ses collaborateurs suggèrent que les effets aigus des GCs pourraient empêcher l’encodage d’informations en interférant avec les processus attentionnels relatifs à la mémoire de travail qui sont sous le contrôle du cortex préfrontal. Compte tenu de ces résultats, Lupien et ses collaborateurs (1999) ont émis l’hypothèse que les GCs administrés en dose aiguë auraient comme principale cible cérébrale les récepteurs de Type II situés dans le cortex préfrontal. Bien que la tâche de Lupien et al (1999) diffère un peu de la notre, l’important est que toutes deux soient spécifique au cortex préfrontal. Cette étude sert de support scientifique en ce qui a trait aux effets aigus des GCs sur le cortex préfrontal. L’un des meilleurs protocoles expérimentaux existant à l’heure actuelle et pouvant confirmer ou infirmer une telle hypothèse est celui de l’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

## 5. Impact de l’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle sur l’étude des processus mnésiques humains.

### 5a. Technique d’imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.



La technique d'IRM est à la base du phénomène physique appelé la résonance magnétique nucléaire (RMN). Ce phénomène permet la détection de protons suite à leur interaction avec un champ magnétique extérieur. En effet, les noyaux de toutes matières vivantes ou non-vivantes se composent de protons et de neutrons possédant une force magnétique intrinsèque. Ce champ magnétique intrinsèque réagit à un champ magnétique extérieur (dans ce cas-ci celui de la machine) résultant en une rotation des noyaux. Le rythme de rotation est directement proportionnel à la force du champ magnétique extérieur. En IRM on utilise habituellement un champ magnétique d'une force de 1.5 Tesla. En faisant varier le champ magnétique extérieur à travers les trois dimensions de l'espace, ainsi qu'en mesurant le signal RMN résultant, il est alors possible de générer des images, celles-ci basées sur les différents signaux RMN obtenus à chaque point de l'espace. Ces images possèdent un contraste permettant ainsi la distinction de tissus adjacents composant la matière que l'on excite avec une onde de radiofréquence (Sigal, 1989; Stak, 1988). L'IRM est une technique non-invasive pouvant créer des images des tissus du corps humain. Cette technique révolutionnaire a des applications directes en neurosciences pour plusieurs raisons. Premièrement, les images obtenues par IRM sont d'une très haute résolution spatiale et possèdent un très bon contraste. Deuxièmement, cette technique ne requiert nullement la radiation ionisante comme c'est le cas pour les rayons X et les autres outils en radiologie (i.e. tomographie par émission de positons, TEP). Pour cette raison, l'usage de cet instrument est sans danger et peut être utilisé à répétition chez l'adulte comme chez l'enfant à des fins

cliniques et expérimentales (Cohen et al, 1986). Troisièmement, en sélectionnant des paramètres appropriés afin que les images soient sensibles au flux sanguin et à la composition sanguine, il est également possible d'étudier plusieurs aspects de l'activité neuronale. Cette dernière technique est celle de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

L'IRMf fait référence à la création d'images du cerveau mettant l'accent sur la localisation de l'activation neuronale dans le cerveau humain durant une activité motrice, sensorielle ou cognitive quelconque. Le principe derrière cette méthode est qu'il survient des changements dans le flux sanguin local ainsi que dans le niveau d'oxygénation des cellules sanguines alimentant la région en question en réponse à toute activité neuronale. En utilisant la technique d'IRM, il est possible de détecter ces changements hémodynamiques (Friston et al, 1995). L'imagerie cérébrale a permis de dresser un tableau plus exact des fonctions cognitives et de leur régions cérébrales (Underleider, 1995). Ces techniques ont pu également vérifier certaines théories basées sur des modèles cognitivistes et des études de cas (Squire, 1987; Milner, 1967; Scoville et Milner, 1957).

#### 5b. Induction cognitive de l'activation cérébrale

*Hyperactivation vs hypoactivation.* En imagerie cérébrale, un travail mental, cognitif ou moteur, indépendamment de la région impliquée, induit généralement une hausse de l'activation cérébrale (flux sanguin ou

niveau de sang oxygéné dans une région) comparativement à un niveau de base ou de repos. Certaines études ont toutefois introduit les termes encore mal définis d'hypoactivation et d'hyperactivation d'une région spécifique suite à une stimulation quelconque. Sur le plan cognitif, ces études suggèrent que plus le niveau de difficulté d'une tâche augmente, plus l'individu utilise les circuits neuronaux impliqués. Si la tâche nécessite moins de travail, alors ces circuits seront moins sollicités résultant en une hypoactivation (Prabhakaram et al., 1997; Gabrieli et al., 1996; Coull et al., 1996). Il semble également que l'activité cérébrale d'une région croît avec la performance des sujets et qu'on peut faire référence à une hypoactivation cérébrale des régions d'intérêt lorsque la performance des sujets se situe en bas de la moyenne (Gur et al., 1997). Sans toutefois avoir recours à une terminologie pouvant paraître inadéquate pour définir la modulation de l'activation cérébrale, il n'en demeure pas moins que l'activation d'une région cérébrale chez un sujet doit être comparée à celle d'une autre ou à une condition de base pour des fins d'analyses.

*Les processus mnésiques in vivo.* L'hippocampe et le cortex préfrontal ont été deux structures cérébrales grandement étudiées dans le contexte de la mémoire déclarative, et ce, dans tous les domaines allant de la psychologie cognitive à l'imagerie cérébrale fonctionnelle. En imagerie cérébrale, il est très difficile d'activer l'hippocampe (Buckner, 1995). Plusieurs études sur la mémoire réalisées en imagerie cérébrale fonctionnelle ont démontré que le simple exercice de rappel n'est pas suffisant pour activer de façon significative

l'hippocampe (Schacter, 1995). Les études chez les cérébro-lésés au niveau de l'hippocampe démontrent également ce fait. Squire (1987) explique que ces patients perdent la capacité de storer l'information apprise sans toutefois perdre la capacité de repêcher des vieux souvenirs ou de l'information déjà en mémoire. Ce dernier suggère que le lobe temporal médian n'est pas l'ultime site de storage de vieux souvenirs. Des lésions corticales seraient plus susceptibles de provoquer des pertes quant à la capacité de reconnaître des visages connus, des objets familiers ou encore tout savoir sémantique (Farah, 1990). Les neurones hippocampiques s'activeraient surtout en présence de stimuli nouveaux (Tulving et al, 1994; 1996; Knight, 1996), ainsi que lors d'un rappel conscient (Schacter, 1996). Certains chercheurs ont comparé la performance des sujets normaux suite à différents types d'encodage et ils ont montré que lorsque l'encodage se fait en profondeur (ie. lorsque les sujets élaborent sémantiquement sur l'information à encoder), les sujets rappellent avec plus de succès l'information. Il a également été démontré que l'activation de l'hippocampe est significativement corrélée à un rappel efficace de l'information encodée (Dolan et al, 1997; Kapur et al, 1994; Nyberg, 1996). Par contre, lorsque les sujets rappellent une information qui a été encodée superficiellement (ie. n'ayant pas appliqué des stratégies d'élaboration pour mieux rappeler l'information), cela nécessite plus d'effort de leur part considérant le niveau de difficulté de la tâche. Dans ce cas-ci, le cortex préfrontal serait plus susceptible d'être activé ( Craik et Tulving, 1975, Schacter et al, 1997; Fletcher et al, 1997). Ces résultats suggèrent que l'hippocampe joue un rôle dans le rappel

d'informations profondément encodées, tandis que le cortex préfrontal, joue un rôle dans le rappel nécessitant un effort due à la superficialité de l'encodage (Schacter et al, 1996; Kapur et al, 1994; Dolan et al, 1997). En tenant compte de ces études, Heckers et collaborateurs (1998) ont mis sur pied une tâche de mémoire spécifique à l'hippocampe et au cortex préfrontal qu'ils ont soumis à des sujets normaux et à des patients souffrant de schizophrénie. Cette étude en TEP consistait à faire encoder des mots selon un encodage en surface puis d'autre mots selon un encodage en profondeur. Les mots encodés superficiellement n'étaient présentés qu'une seule fois au moyen de lunettes binoculaires et on demandait aux sujets de compter le nombre de fois qu'apparaissait la lettre "t" dans chaque mot, tandis que les mots encodés profondément étaient présentés quatre fois et on demandait aux sujets d'associer un mot pour chaque mot présenté. Une fois les mots encodés, on présentait aux sujets plusieurs trigrammes (ie. les trois premières lettres) de mots dont ceux ayant été encodés auparavant et on demandait au sujet de compléter oralement le trigramme par un mot de son choix. L'acquisition des images cérébrales s'est fait lors de la période de rappel ou de complétion de mots. Heckers et collaborateurs (1998) ont démontré que cette tâche activait significativement l'hippocampe (pour ce qui est du rappel de mots encodés profondément) ainsi que la partie dorsolatérale du cortex préfrontal (pour ce qui est des mots encodés superficiellement) chez les sujets normaux.

### 5c. Induction neuroendocrinienne de l'activation cérébrale.

L'administration exogène d'hydrocortisone est une bonne façon d'étudier de manière directe les effets des GCs sur le cerveau et la cognition (Lupien et Forget, 1995). Plusieurs chercheurs ont étudié les effets des GCs sur la cognition en administrant oralement des doses aiguës allant de 10 mg à 50 mg chez des sujets normaux (Kopell et al, 1970; Beckwith et al, 1986; Newcomer et al, 1994; Lupien et al, 1995; Kirschbaum et al, 1996).

En 1984 Reul et ses collaborateurs (1984) ont mesuré le pourcentage d'occupation des récepteurs de type I et II à la suite de différences doses de GCs synthétiques et dans le but de déterminer les doses optimales à administrer selon l'effet d'occupation désiré. Selon Reul et ses collaborateurs (1984), 1 $\mu$ g de corticostérone synthétique par 100g de poids corporel chez le rat (ce qui correspond à 10  $\mu$ g/Kg chez l'humain) est associé à 80% de l'occupation des récepteurs de Type I tandis que les récepteurs de Type II ne sont pas occupés. Afin que 50% des récepteurs de Type II soient activés, une dose de corticostérone de 50 à 100 $\mu$ g par 100g de poids corporel (entre 500 $\mu$ g et 1mg/Kg chez l'humain) est nécessaire. Une situation perçue comme stressante est associée à l'occupation des récepteurs de Type II à 70%. Ainsi, la dose élevée de 600  $\mu$ g/kg/h utilisée par Lupien et collaborateurs (1999) pour induire une diminution de la performance mnésique représente une dose totale de 39 mg chez un homme pesant 65 kg et représente une occupation de l'ordre de 75% et plus des récepteurs de Type II si elle est administrée le matin au moment

où les Types I sont saturés par les concentrations endogènes de cortisol. Toutefois, la même dose administrée le soir devrait mener à une augmentation de 50 % des récepteurs de Types II. Ces données sont très importantes car elles montrent que l'on peut utiliser les variations circadiennes des concentrations de cortisol (avec la variation concomitante de l'occupation des récepteurs de Type I et de Type II) pour mesurer les effets des GCs sur la cognition humaine.

#### 6. Position du problème

- Compte tenu de la présence de GRs dans le cortex préfrontal chez les humains et de l'implication de cette région lors d'un rappel difficile d'information ayant été mal encodées ou encodées superficiellement, nous avons observé au moyen de l'IRMf, les effets aigus de GCs sur l'activation de l'hippocampe et du cortex préfrontal lorsque les sujets étaient soumis à une tâche mnésique activant significativement ces régions cérébrales. La tâche de Heckers et collaborateurs (1998) s'avère un outil efficace parce qu'elle suscite une activation des régions mentionnées ci haut et que cette activation n'a pas démontré de latéralisation préférentielle. Pour ce faire, nous avons soumis un groupe expérimental (ayant reçu une dose intraveineuse de 35 mg d'hydrocortisone) ainsi qu'un groupe placebo (ayant reçu une dose intraveineuse de solution saline) à une tâche d'encodage en surface et en profondeur et avons mesuré l'activation cérébrale lors du rappel au

moyen de l'IRMf. Compte tenu des données suggérant qu'une exposition aiguë aux GCs affecte principalement le cortex préfrontal, nous postulons que l'administration de GCs devrait avoir un effet spécifique sur le rappel d'information encodées superficiellement et que cet effet devrait se traduire par une activation frontale différente du placebo au fMRI. Aucun effet de la drogue ne devrait être observé pour le rappel en profondeur et l'activation hippocampique.

Note: Nous présenterons dans la prochaine section l'article qui sera soumis à la revue Neuroimage.



**Prefrontal cortex activation following acute  
administration of stress hormones to humans:  
a fMRI study.**

Ménard, C<sup>1</sup>., Beauguard, Mario<sup>3</sup>., Lecours AR<sup>4</sup>., Lupien SJ<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratory of Psychoneuroendocrine Research, Centre Universitaire de gériatrie de l'Université de Montréal, 4565 Queen-Mary, Montreal (Quebec), H3W 1W5; <sup>2</sup> Laboratory of Psychoneuroendocrine Research, Research Center, Douglas Hospital McGill University, 6875 Bld. Lasalle, Montreal (Quebec) H4H 1R3; <sup>3</sup> Laboratory of functional magnetic resonance imaging, Centre Universitaire de gériatrie de l'Université de Montréal, 4565 Queen-Mary, Montreal (Quebec), H3W 1W5; <sup>4</sup> Laboratory of language and memory, Centre Universitaire de gériatrie de l'Université de Montréal, 4565 Queen-Mary, Montreal (Quebec), H3W 1W5.

Key Words: Cortisol, cognition, fMRI, prefrontal cortex and hippocampus, humans.

**Abstract**

A debate still remains as to whether acute exposition to stress or to elevated levels of stress hormones (glucocorticoids) leads to similar consequences on brain and cognition than does chronic stress. Although the hippocampus is a significant target for glucocorticoids action, there is evidence for a high density of corticosteroid receptors in the prefrontal cortex of both rats and humans. Given the presence of corticosteroid receptors in the prefrontal cortex of humans and the importance of the prefrontal cortex for successful encoding and effortful retrieval of information, we investigated the impact on fMRI prefrontal and hippocampal activation, of an acute bolus i.v. injection of hydrocortisone while subjects were performing an effortful or an effortless recall of previously learned information. We found that acute administration of hydrocortisone induces a significant rise in activation of the prefrontal cortex when compared to a placebo dose while it does not induce a significant change in hippocampal activation. This rise in the prefrontal cortex activation was positively correlated with high cortisol levels and faster reaction times in the experimental group only. This study is, as far as we know, the first to study the effects of GCs in the brain by the mean of fMRI. Based on these results, we propose that acute administration of hydrocortisone mainly affects the prefrontal cortex and not the hippocampus.

## I. INTRODUCTION

The glucocorticoids (GCs), which secretion is regulated by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, have many targets in the brain (for a review, see Reul and DeKloet, 1985). However, animal and human studies performed to this day have concentrated their efforts on measuring the impact of glucocorticoids on the hippocampus. These studies have shown that chronic stress (Magarinos et al., 1996) or chronic exposure to high levels of glucocorticoids (Landfield et al., 1978, 1981) have a structural and/or functional negative impact on the hippocampus, giving rise to hippocampal atrophy and/or to impairments on hippocampal-dependent forms of memory (declarative memory) in both animals (Landfield et al., 1978, 1981; Sapolsky et al., 1983) and humans (Lupien et al., 1994, 1998; Seeman et al., 1997).

However a debate still remains as to whether acute exposition to stress or to elevated levels of GCs leads to similar consequences on brain and cognition than does chronic exposure. Although the hippocampus is a significant target for glucocorticoids action, there is evidence for a high density of type II corticosteroid receptors in the cerebral cortex of both the rat (Meaney & Aitken, 1985; McEwen & al., 1986) and human (Sarrieau et al., 1988). Binding studies in rats revealed a high retention of  $3^H$ -CORT in the cortex, particularly in the medial prefrontal regions (Diorio et al., 1993; McEwen et al., 1968). Further studies in rats (Bagley and Moghaddam, 1997; Feldman and

Conforti, 1985; Moghaddam et al., 1994) and humans (Murros et al., 1993; Shimizu et al., 1997) have shown that the prefrontal cortex is a significant target for the negative-feedback actions of circulating glucocorticoids (Feldman and Conforti, 1985; Moghaddam et al., 1994).

Psychological studies performed since the 1960 showed that acute stress impairs cognitive function by interfering with ongoing cognitive processes and by overloading the capacity of working memory to process various information at the same time (Mandler, 1979; Hamilton, 1980). Studies in non-human primates (Goldman-Rakic, 1987, 1995) and humans (Owen et al., 1990, 1995; Petrides & Milner, 1982) revealed that lesions of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) give rise to impairments in working memory, and fMRI studies performed in humans demonstrated that the process of integrating working memory with attentional resource allocation is mainly sustained by the anterior prefrontal cortex (Koechlin et al., 1999).

Our laboratory recently reported that acute elevations of corticosteroid by administration of hydrocortisone primarily impairs working memory function, while it has no effect on declarative memory function (Lupien et al., 1999). Based on these results, we suggested that acute increase of glucocorticoids might primarily prevent successful encoding of the information to be remembered, due to specific effects of corticosteroid on the attentional-dependent working memory system that is sustained by prefrontal cortex.

However, data opposite to this view have recently been obtained by deQuervain and collaborators (1998, 1999) who showed that acute administration of glucocorticoids impairs memory performance only when synthetic glucocorticoids are administered before recall. This discrepancy in the cognitive changes induced by acute increase of glucocorticoids in humans could be explained by recent cognitive fMRI studies showing that both the hippocampus and the prefrontal cortex are activated at the time of recall of an information (Tulving et al., 1996). However, these two structures have a differential implication on the retrieval process so that induction of an effortful processing at the time of recall (increasing the demands on the attentional allocation resource system) mainly activated the prefrontal cortex, while induction of an effortless processing at the time of recall activated the hippocampus (Heckers et al., 1998).

Given the presence of corticosteroid receptors in the prefrontal cortex of humans and the importance of the prefrontal cortex for successful encoding and effortful retrieval of information, we investigated the impact on fMRI prefrontal and hippocampal activation, of an acute bolus injection of hydrocortisone while subjects were performing an effortful or an effortless recall of previously learned information.

## II. MATERIEL AND METHOD

### Subjects

Twenty young right handed normal student males aged between 20 and 30 years old and presenting no psychiatric nor neurological history participated in our study. To avoid fluctuation in the cognitive performance due to the effects of the different phases in the menstrual cycle on memory (Hampson, 1990; Graham & Glasser, 1985), females were excluded from the study. Subjects were randomly divided in two groups, placebo and experimental. The placebo group received intravenously 35 mg of a placebo solution while the experimental group received intravenously 35 mg of hydrocortisone. This dose was based on previous study which considered similar doses as acute high doses (Lupien et al. 1999; Reul et al., 1984). All participants were blind as to the solution they received and accepted to be given either one of the solutions. At the end of the experimentation, 50\$ were given to each subject as a compensation. The fMRI images of the fourteenth subject was not included in the study because of technical problems. This subject was excluded from the study. All subjects were tested after 5h00 PM.

Prior to the experimentation, all volunteers underwent a psychiatric and medical examination at the Douglas Hospital in Montreal. The psychological evaluation was performed by a trained psychologist who administered the latest version of the SCID-III. This tool allows the diagnostic of psychiatric disorders.

Subjects with personal or familial psychiatric background were automatically ruled out of the study. The medical examination was performed by a trained physician and included blood sampling, electrocardiogram and medical examination.

### Cognitive task

The cognitive task we used was a modification of Heckers task (1998) that was shown to activate bilaterally the prefrontal cortex and the hippocampus. This task induces a shallow and a deep encoding of words and results show that recall of shallow-encoded words activates the prefrontal cortex while recall of deep-encoded words activates the hippocampus.

A series of 20 words were used at the time of encoding. Half of the words were used for deep encoding while the other half was used for shallow encoding. Shallow encoding was induced by asking the subjects to answer if the word presented visually to them comprised the letter "T". By the mean of goggles, these words were presented once and subjects had to answer "yes" or "no" by the mean of a response pad, where the right button stands for "yes" and left button stands for "no". Deep encoding was induced by asking the subjects if the word presented to them had more than one signification. These words were presented randomly 4 times (Heckers & al., 1998) and subjects had to answer with their right hand, "yes" or "no" by the mean of a response pad. The order of

presentation was always the same for each subjects, where the shallow-encoded words condition were presented first followed by the deep-encoded words condition.

During the recognition task, 30 word stems were presented randomly to the subject. Twenty of these word stems were the first three letters of the words encoded earlier (10 shallow encoded words and 10 deep encoded words). The other 10 word stems were the first three letters of new words. The subject had to complete the word stem and answer with their right hand, "yes" or "no" if the word that he completed was a word that had been seen before. Subjects had 2 seconds to answer. Passed this time frame, no response was recorded and response was coded as an error.

A baseline condition was also used as a necessary control for fMRI analysis (see data analysis below). The baseline condition consisted of a word completion task in which 10 word stems (three first letters of a word) were presented one by one to the subject who had to complete mentally the word stem with the first word that came to his mind. The subject had 2 seconds to find a word. Once the word stem was completed, the subject had to press with his right hand on the right button of the response pad.



### Endocrine method

A bolus dose of 35 mg of hydrocortisone was administered intravenously to the subjects 5 minutes before the recognition task. This dose is equivalent to the one used by Lupien et al.(1999) (600 µg/kg/h) to induce working memory impairments in young normal control. When injected intravenously, the drug takes only from seconds to a few minutes to be absorbed by the organism and to act upon the brain (Orth, 1994). Hydrocortisone is a synthetic hormone which is liable to similar biochemical transformations than endogenous cortisol.

For each subjects, two saliva samples were collected before and after injection of hydrocortisone or saline solution in order to ensure that circulating cortisol levels in the hydrocortisone group were significantly elevated at the time of scanning. The first sample was taken before the subject entered the scanner and the second sample was taken at the end of the experiment, when the subject was out of the scanner. The saliva was collected by the insertion of a 3.5 X 5 cm sterile paper filter (Whatman no. 42 filter paper, Clifton, NJ) in the mouth of the subject until the paper was completely wet with saliva. Only 4 cm of the paper filter had to be wet, leaving about 1 cm for manipulation. The paper at this area was delimited by a tiny cut in the paper. The subjects were informed not to smoke or drink coffee one hour before the beginning of the experimental protocol. The cortisol was extracted from the saliva with ethanol and quantified

by the mean of radioimmunoassay (RIA), in which we use a radioactive marker for cortisol ( $[^3\text{H}]$ cortisol) and a specific antibody for cortisol (B-63, originating from Endocrine Sciences, Terzana, CA). B-63 reacts less than 4% with deshydrocorticosterone or deoxycortisol and less than 0,5% with the other adrenal steroids. Between and within variability are respectively 5% and 3,5%.

### Brain imaging method

Scanning was performed on a 1.5 Tesla system (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen). The T2\* weighted functional images were acquired using an echo -planar (EPI) pulse sequence. The parameters for this acquisition were as followed: RT= 3.25 ms, ET= 54 ms, Flip= 90°, FOV= 215 mm, matrix= 64 x 64, nb. of slices = 28, thickness 5 mm. Slices of the brain where acquired according to an inclined axial plane, aligned with the anterior and posterior commissural axis and covering the entire brain. Structural data were acquired using a t1-weighted 3D volume acquisition obtained using a MPRAGE sequence (RT= 9.7 ms, ET= 4 ms, Flip= 120°, FOV= 250 mm, matrix= 256 x 256). The stimuli were presented to the subjects via binocular goggles which were adjusted to their head and connected to an IBM PC computer (STIM program, Neuroscan Inc.) outside the magnet room. The response pad was also connected to the computer which allowed recording of response time for each subject. The instructions were given by the technicians via a microphone and repeated until the subject was absolutely certain he

understood. During the whole experiment, the subjects were told not to move or talk to minimize the head movement artifact.

The experimentation used an event-related design divided in 2 runs with the MPAGE sequence acquisition (approx. 8 minutes) occurring between the two runs. The first run was the baseline condition and counted 11 volumes of 13 seconds each. Each volume consisted of 4 consecutive scans of 1.88 seconds with a time delay of 1.37 seconds. The 10 stimuli were each presented for 2 seconds and this sequence lasted a total of 2 minutes and a half. The second run was the recognition task which counted 31 volumes of 13 seconds each. As in the first run, each volume consisted of 4 consecutive scans of 1.88 seconds with a time delay of 1.37 seconds. The 30 stimuli were each presented for 2 seconds and this sequence lasted a total of 7 minutes. For both runs, the stimuli were acquired according to an event-related protocol, whereas each word constituted a single event. The total length of the experiment was about 50 to 60 minutes.

### Procedure

At the arrival of the subject at the fMRI unit, an intravenous catheter was installed in the subject's left arm. The subject was to rest for 30 minutes on a hospital bed, allowing the decrease of the stress-induced cortisol response to the insertion of the catheter and the novel environment. Before installing the subject

in the scanner, the first saliva sample was taken to collect the baseline cortisol level of each subject.

Once the subject was comfortably lying in the scanner, he was given the instructions for the baseline condition (see material and method, cognitive task). This first run was followed by the encoding task of both deep and shallow conditions. There was no scanning during this task, but we took that time to do the MPRAGE acquisition. Once the encoding condition was completed, the nurse gave the bolus injection of either the hydrocortisone or the saline solution. A 5 minute delay was required for each subject after the injection. The subject was then given the instruction for the recognition task of the previously encoded words. Images were acquired during this second and last run. Finally, the subject was taken out of the cylinder and the second saliva sample was collected, the catheter was then removed. The experiment inside the scanner lasted for 45 minutes.

### Data analysis

Using the Statistical Parametric mapping software (SPM96, Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK), images for all subjects were realigned to correct for artifacts due to small movements of the head and normalized into an MRI stereotaxis space. Images were then rearrange in space with a three-dimensional isotropic gaussian kernel (4 mm FWHM) to improve

the signal to noise ratio. For statistical analysis, the time series of the images were correlated with the delayed box-car function which approximates the activation patterns and a linear model for autocorrelated observations was applied voxelwise. Regional specific effects were assessed in terms of  $Z$  values. For each group, we proceeded to an analysis to compare the experimental conditions of run2 (deep, shallow) with the baseline condition of the run1. The same analysis was made to compare the brain activation of experimental group from the placebo group during the recognition of both deep-encoded words and shallow-encoded words when baseline was subtracted. Since we used an a priori hypothesis of differential activation of two specific brain region (hippocampus and prefrontal cortex) after hydrocortisone administration, an uncorrected height threshold at  $p < 0.005$  ( $Z > 3.19$ ) was used for voxel activation during run comparisons and group comparisons. Separate analyzes were done for both regions since the scale of voxel activation was different for each structure. The number of voxels activated for each condition (deep/shallow when subtracted from baseline) were also correlated a posteriori, first to the percentage of increased cortisol and second to the performance and reaction time. These one-tailed correctional analysis were done separately for each group.

We analyzed the behavioral data using a repeated-measures ANOVA with treatment (hydrocortisone versus placebo group) as the between-subjects factor and the conditions (deep- versus shallow-encoded words) as the within-

subjects factor. We also used a repeated measure analysis of variance to compare the levels of cortisol before and after injection in both experimental and placebo group.

### III. RESULTS

#### Cortisol concentration

There was a main effect of treatment on cortisol levels [ $F(1,17)= 26.33$ ;  $p<0.0001$ ]. As can be observed on fig.1, Cortisol levels for the two groups were the same before the injection of either hydrocortisone or saline solution [ $p>0.05$   $t=-1.74$   $df=9.52$ ] while there was a significant cortisol increase after injection of hydrocortisone in the experimental group [ $F(1,17)= 46.99$ ;  $p<0.0001$ ] (fig.1).

#### Brain activation

The group comparisons revealed significant differences between the two groups for both deep-and shallow-encoded words recognition for the PFC only [ $p>0.005$ ;  $Z>3.19$ ] (fig.2). The subtraction of experimental and placebo brain activation during deep and shallow-encoded word recognition revealed that the PFC was significantly more activated in the experimental group during both deep and shallow-encoded word recall conditions, while there was no significant group difference for hippocampal activation [ $P<0.005$ ;  $Z<3.19$ ]

(fig.3). Within the prefrontal region, the difference in activation observed between the placebo and the experimental group was similar for both the median and dorsolateral regions of the prefrontal cortex (fig.2). For all subjects, the hippocampus was activated only during the deep-encoded word recall condition. Repeated-measures analysis with individual data led to similar finding and showed a significant effect of condition (deep and shallow recall) for both types of recall. The hydrocortisone group had a significantly higher activation in PFC when compared to the placebo group [ $F(1,17)= 4.56$   $p<0.05$ ]. We decided not to include in our results the lateralisation of activation in both regions.

### Behavioral findings

Relative to the effects of hydrocortisone on the recognition of deep- and shallow- encoded words, we found no main effects of the treatment on the performance of both conditions (deep and shallow encoded words) [ $F(1,17)=1,61$ ;  $p>0,3$ ], (fig.4). However the ANOVA showed a main effect of the recall conditions (i.e. deep- vs. shallow-encoded words) on the performance. In both groups, the performance was better for the deep-encoded words than for the shallow-encoded words [ $F(1,17)=17.74$  ;  $p<0.001$ ] (fig.4). No interaction between treatment and recall conditions was found [ $F(1,17)=1.12$ ;  $p>0.3$ ].

Relative to the effect of hydrocortisone on reaction time, the ANOVA revealed a main effect of treatment on reaction time for both conditions. The reaction time during the recognition period of both conditions was significantly lower in the group that received hydrocortisone compared to the placebo group [ $F(1,17)=5.95$  ;  $p<0.03$ ] (fig.5). By using SPM individual data analysis we found a positive correlation between the number of voxels activated in the PFC during deep- and shallow-encoded words recognition and the percentage of cortisol increase [respectively  $r= 0.7329$ ;  $p<0.003$  &  $r=0.7596$ ;  $p<0.002$ ]. Finally, we also found a negative correlation between reaction time during shallow-encoded words recall and the percentage of cortisol increase [ $r=-0,7508$ ;  $p<0.0001$ ] and the PFC activation in both condition [deep and shallow respectively,  $r=-0,8184$ ;  $p<0.0001$  and  $r=-0,6656$ ;  $p<0.005$ ].



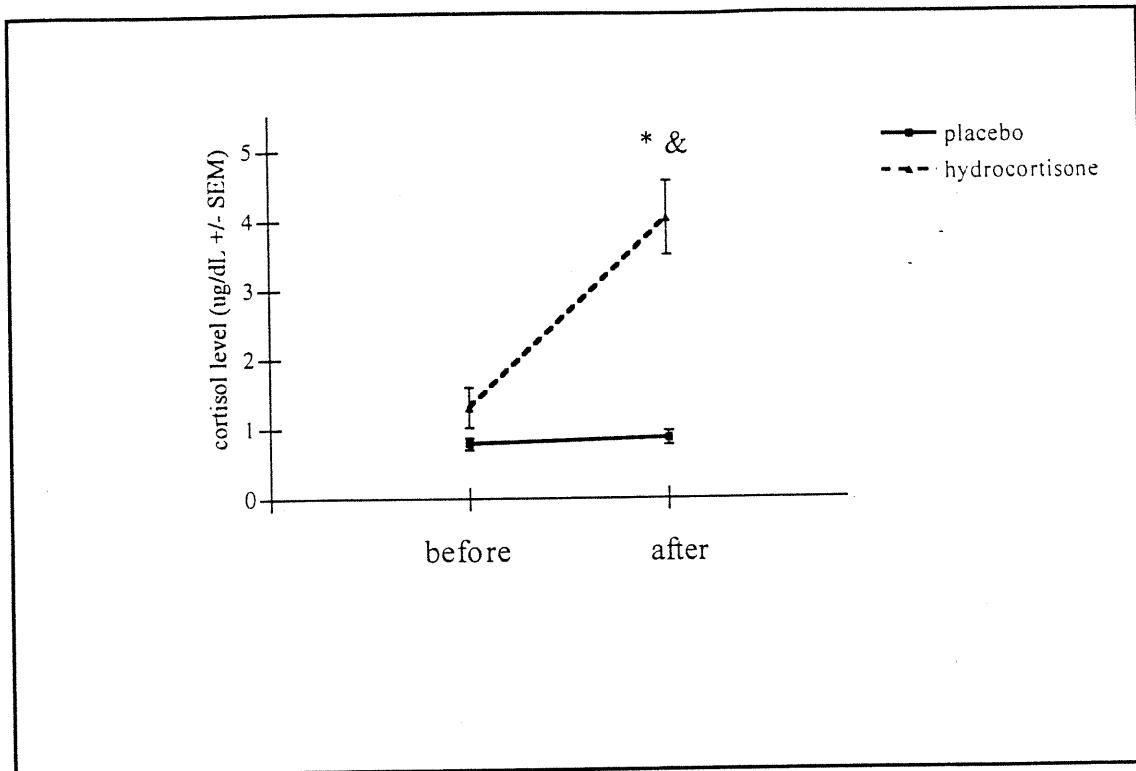
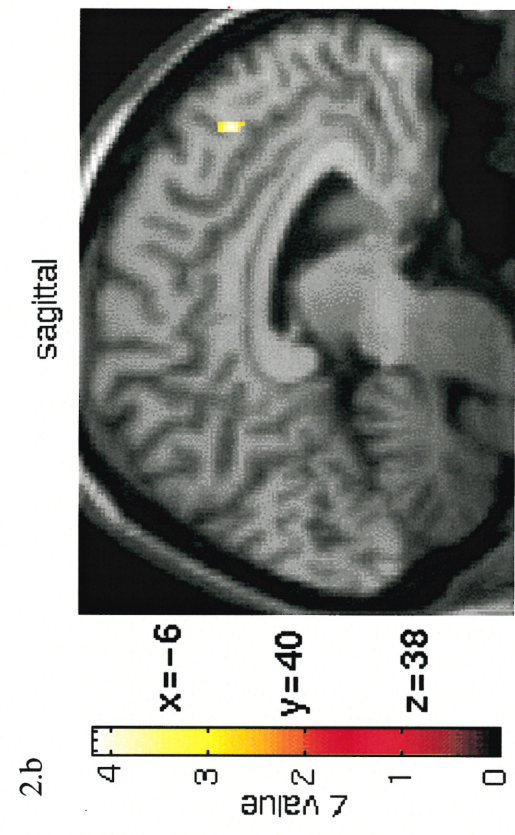
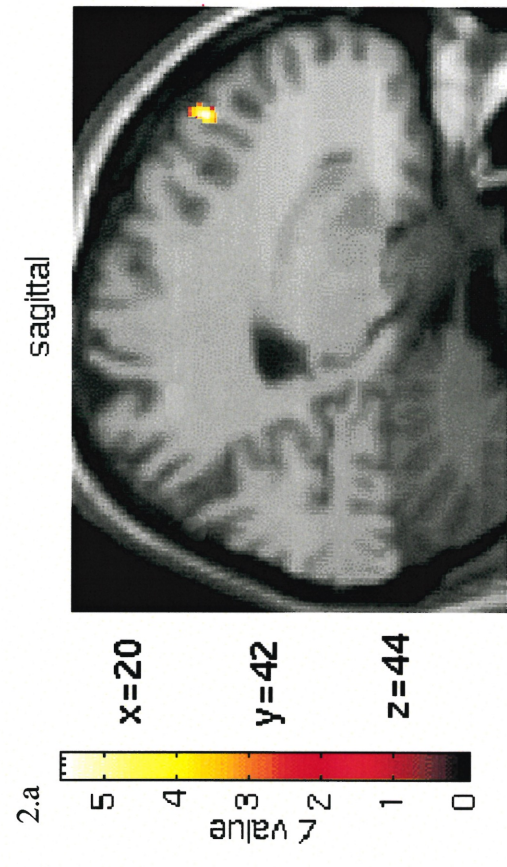
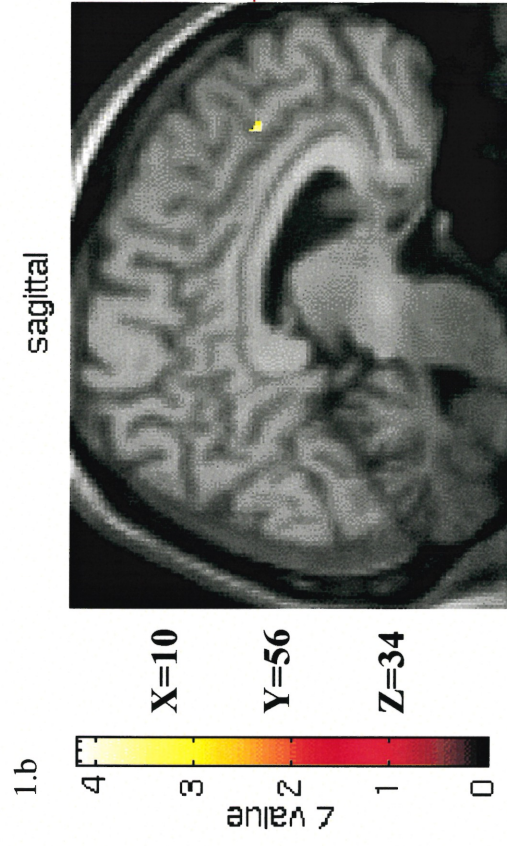
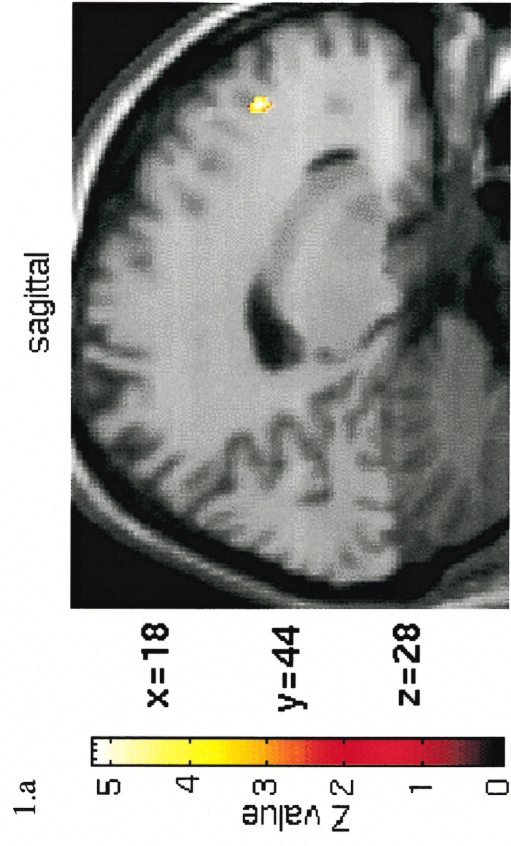


Figure 1: Cortisol levels before and after the injection in both experimental and placebo groups

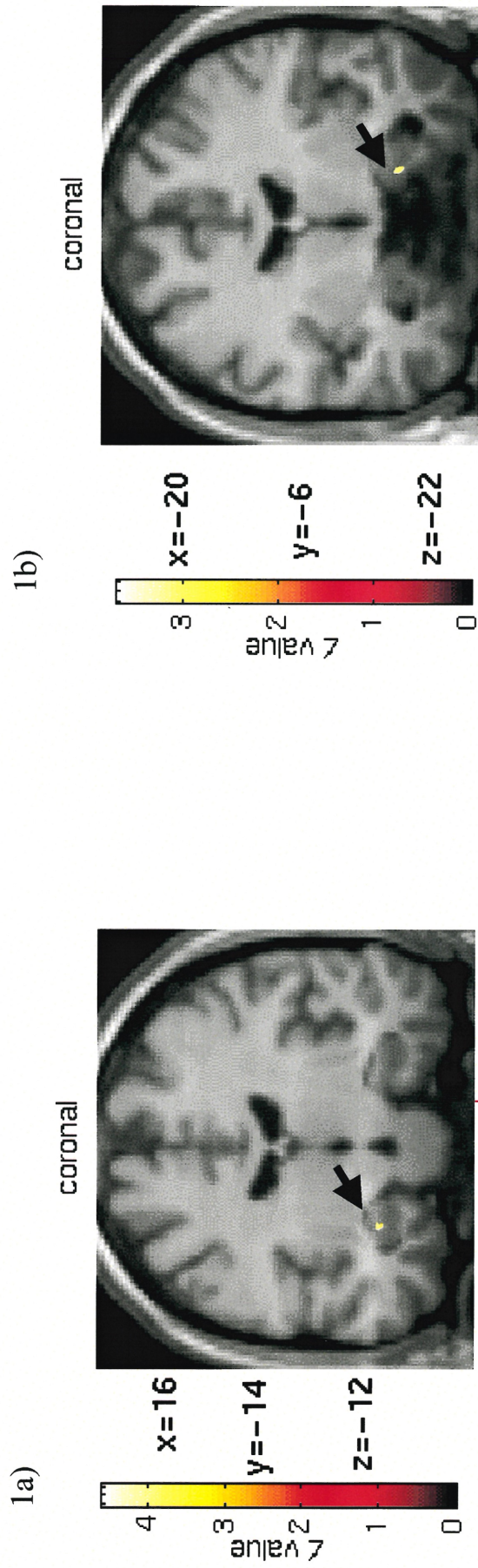
\*  $P < 0.0001$   $F(1,17) = 26.33$  Main effect of treatment

&  $P < 0.0001$   $F(1,17) = 46.99$  Main effect of time



**Figure 2** Group comparisons: Experimental group - Placebo group.

- 1.a: Dorsolateral prefrontal cortex activation during deep-encoded words recall condition.
- 1.b: Median prefrontal cortex activation during deep-encoded words recall condition.
- 2.a: Dorsolateral prefrontal cortex activation during shallow-encoded words recall condition.
- 2.a: Median prefrontal cortex activation during deep-encoded words recall condition.



**Figure 3** Hippocampal activation during deep-encoded words recall condition.

1a): Hippocampal activation in experimental group

2b): Hippocampal activation in placebo group

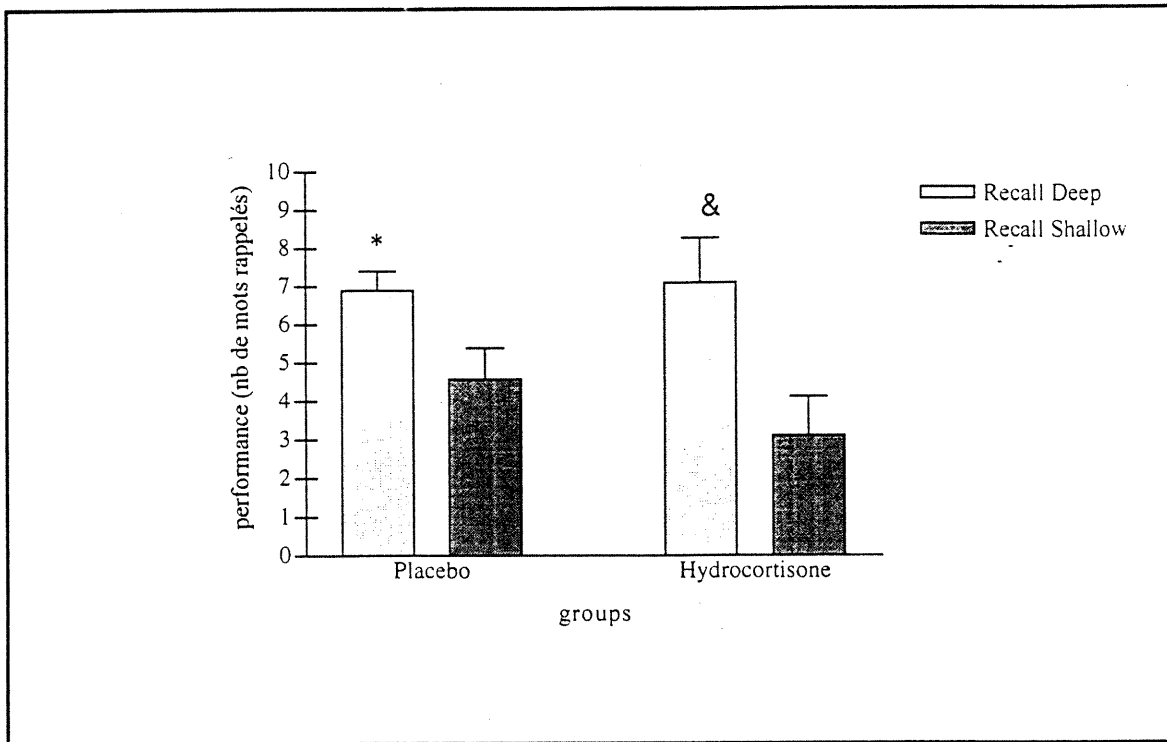


Figure 4: Performance to the recognition task for both conditions in placebo and experimental groups

& \*  $P < 0.001$   $F(1,17) = 17.74$  Main effect of condition  
(Better recall for deep-encoded words than for shallow-encoded words)

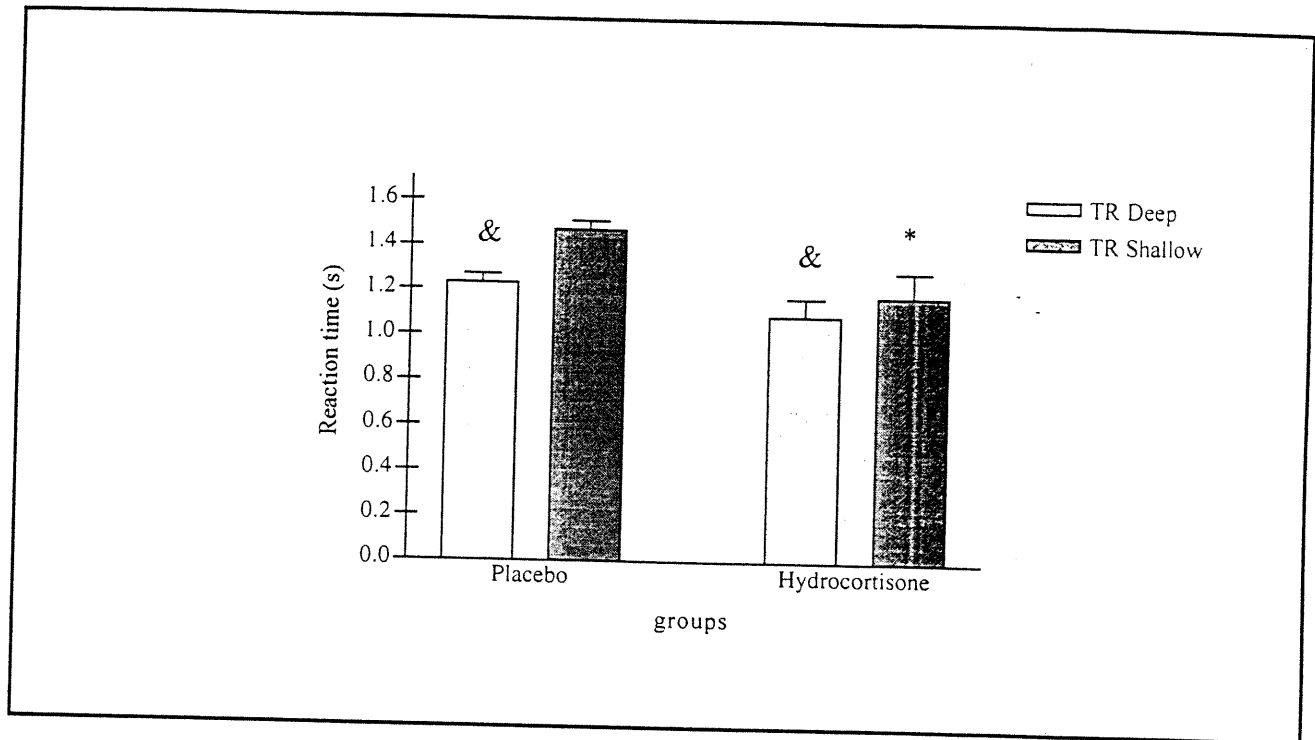


Figure 5: Reaction time during recognition for both conditions in placebo and experimental groups

&  $p < 0.002$   $F(1,17) = 12.96$  Main effect of recall condition  
(lower reaction time during deep-encoded words recall than  
shallow-encoded words recall)

\*  $p < 0.03$   $F(1,17) = 5.95$  Main effect of treatment  
(lower reaction time for hydrocortisone than for placebo)

#### IV. DISCUSSION

In this study we have shown that the two groups of subjects presented activation of hippocampus and prefrontal cortex during the recall condition similar to the results obtained by Heckers and collaborators found (1998). The hippocampus was significantly activated during deep-encoded words recognition while the prefrontal cortex was significantly activated during both deep- and shallow-encoded words recognition. The prefrontal cortex was similarly activated for both recall conditions meaning that its implication during different types of recall (depending on the way the information has been encoded) seems equivalent. However, we found an important difference between the two groups of subjects in the prefrontal activation. This difference showed that the group receiving the acute dose of hydrocortisone presented significantly more activation in the prefrontal cortex compared to the placebo group. This implies that acute exposition to GCs induces a significant increase in the activation of the prefrontal cortex only. There was no difference in the activation of the median and dorsolateral part of the prefrontal cortex. Many researchers still debates on the fonctionnal similarities of these two regions (Rajkowska & al., 1995; Uylings & al., 1990; Goldman-Rakic & al., 1985). Our data show a close interaction between these two regions. According to our findings, these two regions are both involved in modulation of cognition and brain activation by GCs.

Inversely of what we observed for the prefrontal cortex, there was no group difference in the activation of the hippocampus, which leads to think that this region might not act as the principal regulator in the brain during acute exposition to GCs. These results in addition with Lupien's data (Lupien & al., 1999) which suggest that acute administration of high dose of hydrocortisone impairs subject's performance on a working memory task specific to the prefrontal cortex and not on a declarative memory task specific to the hippocampus, are relevant to the acute role of the prefrontal cortex in the regulation of GCs.

The presence of a hydrocortisone-induced prefrontal cortex activation, in the absence of hippocampal activation, might at first sight seem puzzling since the hippocampus also contains Type II receptors. However, animal studies have shown that the presence of Type I receptors in the hippocampus acts by creating a physiological balance of both types of receptors for their action on the HPA axis [called the "Binary Hormone Response System" by Evans & Arriza (1989) and the "Type I/Type II balance hypothesis" by Oitz and collaborators (1995)]. This suggest that the presence of Type I receptor within a structure acts by decreasing Type II responsivity to GCs because of the tonic influence of Type I receptor on the HPA axis (Oitz & al., 1995). This suggestion implies that the absence of the tonic influence of Type I receptor (e.g. in prefrontal regions) would increase Type II GC receptor sensitivity and lead to increased sensitivity of prefrontal regions to acute changes in GCs levels, when compared to the

hippocampus. Our results showing that in young subjects, prefrontal cortex is more sensitive than the hippocampus to the acute increase of GCs, goes along with this suggestion.

All of these results are in accordance with previous findings (Heckers & al., 1998; Schacter & al., 1997; Dolan & al., 1997) except for the fact that activation of the prefrontal cortex was not specific to the shallow-encoded words recognition as the hippocampus was specific to the deep-encoded words recognition. The majority of the studies in brain imaging reports activation in the frontal lobe including the PFC during memory tasks while the hippocampus seems like a very difficult region to activate, independently of the task used. Using this task, Heckers (1998) was able to dissociate nicely the hippocampus and the PFC. These results are not common in studies using the same task. Gabrieli and his collaborators (1996) showed that the PFC is activated in recall of both semantic and perceptual encoded words and reported no hippocampus activation. Nonetheless this discrepancy between group comparisons showed a unique difference in favor of the experimental group in the prefrontal activation for both deep- and shallow-encoded words, meaning that acute exposition of hydrocortisone induces a significant increase of activation only in the prefrontal cortex compared to the hippocampus. Furthermore, correlational analysis demonstrated that in the experimental group, the higher the concentration of cortisol in the body after the injection, the higher the activation in the prefrontal cortex, indicating that the changes in the prefrontal activation are significantly



related to circulating cortisol levels. These are crucial findings concerning the acute effects of cortisol on the brain.

With regard to performance on the recall task, both groups performed better during the deep-encoded words recognition than during the shallow-encoded words recognition. This was expected because both groups had encoded more profoundly the words on the deep-encoded words condition which facilitates the recall afterwards (Nyberg & al, 1996). There was no group difference in the performance no matter the recall condition. However, we found a significant difference in the reaction time in favor of the experimental group. Thus, the group receiving the hydrocortisone presented lower reaction time when compared to the placebo group during both recall conditions. These reaction times have also been negatively correlated with the percentage of cortisol increase, meaning that the higher the cortisol levels, the lower the reaction times. Because these lower reaction times are not accompanied with more errors during recall, we cannot talk about an impulsivity effect induced by hydrocortisone. Indeed, studies performed in impulsive individuals have shown that impulsivity is generally related to lower reaction times but higher errors (a speed accuracy trade-off) (van der Meere & al., 1996). Instead we talk about a facilitative effect of the hormone due to normal performance of the subject during recall. In summary, hydrocortisone did not impair subject's recall performance but rather increased their rapidity to perform the task.

Although we did not perform a dose-response study, we can explain the positive results of our study (as compared to Lupien's (1999) who used the same dose), by the fact that we administered hydrocortisone late in the afternoon, at the time of the circadian trough. Reul & Kloet (1985) calculated that at the circadian trough (PM phase in humans and AM phase in rats), Type I GC receptors are 90% occupied while Type II GC receptors have a 10% occupation. At the time of the circadian peak (AM phase in humans and PM phase in rats), the Type I receptor is saturated while Type II receptor is occupied at 64 to 75%. This implies that the same dose of exogenous GCs administration at the time of the circadian peak or trough will have a totally different impact on cognitive performance. Given studies which have shown that there exists biphasic relationship between Type II receptors occupancy and memory performance (Conrad & al., 1997; 1999), it can be suggested that a dose of GCs administered in the afternoon should have a beneficial impact on performance while the same dose administered in the morning should have a negative impact on memory. This is exactly the pattern of results that have been obtained in Lupien's and collaborators study (1999) when compared to this study.

It is clear that in order to confirm this interpretation, further studies will have to be performed in which dose-response studies relating dose of GCs administered and prefrontal cortex activation should be measured in the AM versus PM phases. Based on our results and those of others, we postulate that the dose-response curve obtained in the PM phase should be positive and linear,

while the dose-response curve obtained in the AM phase (using the same doses as the PM phase) should be negative and linear. Such studies are presently under way in our laboratory.

## References

- Altemus, M., Redwine, L., Leong, Y.M., Yoshikawa, T., Yehuda, R., Detera-Wadleigh, S., Murphy, D.L. (1997) Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. Neuropsychopharmacology, 17, 100-9.
- Bagley, J., Moghaddam, B. (1997) Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: Effects of pretreatment with saline or diazepam. Neuroscience, 77, 65-73.
- Conrad, C.D., Lupien, S.J., L., McEwen, B.S. (1999). Support for a bimodal role for Type II adrenal steroid receptors in hippocampus-dependent spatial recognition memory. Neurobiology of learning and memory, 72:39-46
- Conrad, C.D., Lupien, S.J., Thanasoulis, L., McEwen, B.S. (1997). The effects of Type I and Type II corticosteroid receptor agonists on exploratory and spatial memory. Brain Research, 759:76-83.
- DeKloet, E.R. and Reul, J.M.H.M. (1987) Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain receptor system. Psychoneuroendocrinology, 12, 83-105.
- DeKloet, E.R., Wallach, G., McEwen, B.S. (1975) Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. Endocrinology, 96, 598-609.
- De Leon, M.J., McRae, T., Rusinek, H., Convit, A., De Santi, S., Tarshish, C., Golomb, J., Volkow, N., Daisley, K., Orentreich, N., McEwen, B.S. (1997) Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82, 3251-3259.
- Dorio, D., Viau, V., Meaney, M.J. (1993) The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of the hypothalamic-adrenal response to stress. Journal of Neuroscience, 13, 3839-3847.
- Eichenbaum, H., Otto, T., Cohen., N. (1992) The hippocampus - What does it do? Behavioral and Neural Biology, 57, 2-36.
- Evans, R.M., Arriza, J.L. (1989) A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system. Neuron, 2:1105-1112.
- Fehm-Wolfsdorf, G., Reutter, D., Zenz, H., Born, J., Lorenz-Fehm, H. (1993) Are circadian variations in taste thresholds cortisol-dependent? Journal of Psychophysiology, 7, 65-72.
- Feldman, S. and Conforti, N. (1985). Modifications of adrenocortical responses following frontal cortex stimulation in rats with hypothalamic deafferentations and medial forebrain bundle lesions, Neuroscience, 15, 1045-1047.

- Ferino, F., Thierry, A.M., Glowinski, J. (1987) Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. Experimental Brain Research, 65, 421-426.
- Fuster, J. (1997) In: M. Placito, M. Bialer and K. Bubbeo (Eds), The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe (1-333), Philadelphia, Lippincott-Raven.
- Gabrieli, J.D.E. (1996) Memory system analysis of mnemonic disorder in aging and age-related disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93, 13534-13540.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the cerebral executive. Proceedings of National Academic of Science, 769, 71-83.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: F. Plum, Handbook of physiology: Nervous System, vol. 5: Higher Functions of the Brain (373-417), Bethesda, American Physiological Society.
- Hampson E (1990) Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. Psychoneuroendocrinology, 15, 2, 97-111.
- Heckers, S., Rauch, S.L., Goff, D., Savage, C.R., Schacter, D.L., Fischman, A.J., Alpert, N.M. (1998) Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nature Neuroscience, 1, 318-323.
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., Grafman, J (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. Letters to Nature, 399, 148-151.
- Kopell, B.S., Wittner, W.K., Lunde, D., Warrick, G., Edwards, D. (1970) Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha rhythm, time estimation and two flash fusion threshold. Psychosomatic Medicine, 32, 39-49.
- Kovacs, G.L., Fekete, M., Szabó, G. and Tegdy, G. (1970) Action of ACTH-corticosteroid axis on the central nervous system. Front. Horm. Res. 15, 79-127.
- Kovacs, G.L., Telegdy, G., Lissak, K. (1976) 5-Hydroxytryptamine and the mediation of the pituitary-adrenocortical hormones in the extinction of active avoidance behavior. Neuroendocrinology, 1, 219-230.
- Landfield, P.W., Braun, L.D., Pitler, T.A., Lindsey, J.D., Lynch, G. (1981) Hippocampal aging in rats: morphometric study of multiple variables in semithin sections. Neurobiological Aging, 2, 265-275.
- Landfield, P.W., Waymire, J., Lynch, G. (1978) Hippocampal aging and adrenocorticoids: A quantitative correlation. Science, 202, 1098-1102

- Lupien, S.J., Gillin, C., Hauger, R.L. (1999) Prefrontal cortex modulation of the acute effects of corticosteroids on human cognition: A dose-response study. Behavioral Neuroscience, 113:1-11.
- Lupien, S.J., de Leon, M.J., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N.P.V., Thakur, M., McEwen, B.S., Hauger, R.L. and Meaney, M.J. (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficit. Nature Neuroscience, 1, 69-73.
- Lupien, S.J. and McEwen, B.S. (1997) The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Research Reviews, 24, 1-27.
- Lupien, S.L., Gaudreau, S., Tchiteya, B.M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N.P.V., Hauger, R.L., McEwen, B.S. and Meaney, M.J. (1997) Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 82, 2070-2075.
- Lupien, S.J., Lecours, A.R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R.L., Meaney, M.J., Nair, N.P.V. (1996) Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for Subgroups. Neurobiology of Aging, 17, 95-105.
- Lupien, S.J., Forget, H. (1995) Glucocorticoides et cognition. Médecine/Sciences, 11, 1524-1530.
- Lupien, S.J., Lecours, A.R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N.P.V., Meaney, M.J. (1994) Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. Journal of Neuroscience, 14, 2893-2903.
- Magarinos, A.M., Garcia Verdugo, J.M., McEwen, B.S., (1997) Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. Proceedings of National Academic of Sciences, 94, 14002-14008.
- Marenco, S., Coppola, R., Daniel, D.G. (1993) Regional cerebral blood flow during the Wisconsin card sorting test in normal subjects. Psychiatric Research, 50, 177-192.
- McCormick, C.M., McNamara, M., Kelsey, J.F., Kleckner, N.W. (1995) Acute corticosterone replacement three months after adrenalectomy improves performance in a morris water maze despite degeneration in the dentate gyrus. Sociological Neuroscience Abstract, 21, 1944.
- McEwen, B.S., De Kloet, E.R., Rostene, W.H. (1986) Adrenal steroids receptors and actions in the nervous system. Physiological Review, 66, 1121-1150.
- McEwen, B.S., Weis, J.M. and Schwartz, L.S. (1968) Selective retention of corticosterone by limbic structure in rat brain. Nature, 220, 991-912.
- Meaney, M.J., O'Donnell, D., Rowe, W., Tannenbaum, B., Steverman, A., Walker, M., Nair, N et Lupien, S. (1995) Individual differences in hypothalamic-pituitary-adrenal activity in later life and hippocampal aging. Experimental Gerontology, 30,226-256.

- Meaney, M.J., Aitken, D.H. (1985) [<sup>3</sup>H]dexamethasone binding in rat frontal cortex. Brain research, 328, 176-180.
- Moghaddam, B., Bolinao, M.L., Stein-Behrens, B., Sapolsky, R. (1994) Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. Brain Research, 655, 251-254.
- Nyberg, L., McIntosh, A.R., Houle, S., Nilsson, L-G., Tulving, E. (1996) Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. Letters to Nature, 380, 715-717.
- Oitzl, M.S., VanHaarst, A.D., Sutanto, W. and DeKloet, E.R. (1995) Corticosterone, brain mineralocorticoid receptors (MRs) and the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: The Lewis rat as an example of increased central MR capacity and a hyporesponsive HPA axis. Psychoneuroendocrinology, 6:655-675.
- Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S., (1995) Cytoarchitectonic definition of the prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach coordinate system. Cerebral Cortex, 5, 323-337.
- Ray, J.P. and Price, J.L. (1993) The organization of projection from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. Journal of Comparative Neurology, 337, 1-31.
- Reul, J.M.H.M. et DeKloet, E.R. (1985) Two receptor system for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. Endocrinology. 117. 2505-2511.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S. (1983) Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. Endocrinology, 114, 287-293.
- Sarrieau, A., Dussaillant, M., Sapolsky, R.M., Aitken, D.H., Olivier, A., Lal, S., Rostene, W.H., Quirion, R., Meaney, M.J. (1988) Glucocorticoid binding sites in human temporal cortex. Brain Research, 442,159-163.
- Septien, L., Didi-Roy, R., Pelletier, J.L. (1993) L'apport de l'étude des débits sanguins locaux dans le diagnostic des syndromes frontaux. L'encéphale, 19, 249-255.
- Uylings, H.B.M. and Van Eden, C.G. (1990) Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. In. H.B.M. Uylings, C.G. Van Eden, J.P.C. De Bruin, M.A. Corner, M.G.P. Feenstra. The prefrontal cortex: Its structure, function and pathology,(31-62), Amsterdam, Elsevier.
- Van Cauter, E. (1989) Physiology and pathology of circadian rhythms. In. C.R.W. Edwards and D.W. Lincoln, Recent Advances in Endocrinology and Metabolism, (109-134), Edinburgh, Churchill Livingstone.

## DISCUSSION

Les résultats de cette étude en IRMf appuient les données de Heckers (1998) en démontrant que la tâche cognitive utilisée auprès des sujets active l'hippocampe ainsi que le cortex préfrontal. Autant chez le groupe expérimental que chez le groupe placebo, l'hippocampe est significativement activé lors de la condition de rappel de mots encodés en profondeur. De son côté, le cortex préfrontal est significativement activé lors des deux conditions de rappel soit, le rappel de mots encodés en surface et le rappel de mots encodés en profondeur. Par ailleurs, il n'y a pas de différence dans l'activation du cortex préfrontal pour les deux conditions de rappel, suggérant un travail équivalent de cette région pour la tâche cognitive en question. Ces résultats confirment partiellement ceux d'études antérieures qui ont limité le rôle du cortex préfrontal dans ce contexte à l'effort fourni lors du rappel en surface (Heckers & al, 1998; Schacter & al, 1997; Dolan & al, 1997).

En ce qui a trait à l'activation du cortex préfrontal, nous avons observé une différence importante entre le groupe expérimental et le groupe placebo pour ce qui est de l'activation du cortex préfrontal. Cette différence s'avère être le cœur de la présente étude et soulève de nombreux questionnements quant à l'impact des GCs sur la cognition. Des analyses intergroupes révèlent une différence significative dans l'activation du cortex préfrontal seulement et ce, en faveur du groupe ayant reçu une dose d'hydrocortisone (cortisol synthétique).



En d'autres mots, nos résultats suggèrent qu'une exposition aiguë à l'hydrocortisone induit une hausse significative de l'activation uniquement dans le cortex préfrontal. Nos résultats démontrent l'absence de différence d'activation entre la partie médiane et dorsolatérale du cortex préfrontal pour les deux conditions de rappel. Ceci suggère que les différentes parties du cortex préfrontal sont activées uniformément tout au long de la tâche cognitive. De plus, des analyses corrélationnelles démontrent que chez le groupe expérimental, plus la concentration de cortisol salivaire après l'injection est élevée, plus le cortex préfrontal est activé. Cela indique que les changements observés dans l'activation préfrontale des sujets du groupe expérimental sont directement reliés aux concentrations endogènes de cortisol.

Plusieurs chercheurs ont longtemps travaillé sur la cartographie du cortex préfrontal chez l'animal et l'humain (Rajkowska & al, 1995; Uylings & al, 1990). Ces études ont permis d'isoler chaque région du cortex préfrontal et d'en étudier non seulement leur anatomie mais leurs nombreuses connections avec le reste du cerveau. Plusieurs études ont également différencié sur le plan fonctionnel les structures du cortex préfrontal (Ray & al, 1993; Goldman-Rakic & al, 1985). La partie dorsolatérale et médiane du cortex préfrontal ont été deux régions dont toutes les afférences et efférences ont été rapportées avec minutie (Fuster, 1997). Bien que certains prétendent que ces deux régions soient fonctionnellement distinctes (Goldman-Rakic, 1995; 1987), nous n'avons observé aucune différence chez nos sujets dans l'activation cérébrale de ces

deux régions suite à notre tâche cognitive ainsi qu'après l'administration d'hydrocortisone chez le groupe expérimental. Ces résultats suggèrent que le cortex préfrontal dorsolatéral et médian sont tous deux nécessaires à l'intégration et le rappel de matériel préalablement encodés en mémoire. De plus, cela implique que ces deux régions jouent toutes deux un rôle important dans la modulation de l'activation cérébrale et cognitive suite à l'administration d'hydrocortisone.

Contrairement au cortex préfrontal, nous n'avons observé aucune différence significative entre le groupe expérimental et le groupe placebo dans l'activation de l'hippocampe. L'hippocampe est significativement activé pour les deux groupes de sujets uniquement lors de la condition de rappel des mots encodés profondément comme le suggère les données de Heckers et ses collaborateurs (1998). Ces résultats laissent sous-entendre que l'hippocampe ne serait pas la principale cible dans le cerveau des GCs en dose aiguë. Les résultats de Lupien et ses collaborateurs (1999) confirment ces données en démontrant qu'une dose aiguë d'hydrocortisone affecterait principalement une tâche de mémoire de travail spécifique au cortex préfrontal plutôt qu'une tâche de mémoire déclarative spécifique à l'hippocampe.

Jusqu'à présent nos résultats concordent en majeure partie avec les données de Heckers et ses collaborateurs (1998) à l'exception que le cortex préfrontal semble être significativement activé de façon équivalente pour les

deux conditions de rappel. Nous n'avons pas confirmé la dissociation fonctionnelle entre l'hippocampe et le cortex préfrontal trouvé par Heckers (1998) voulant que le rappel de mots encodés profondément requiert le travail de l'hippocampe tandis que le rappel de mots encodés superficiellement nécessite le travail du cortex préfrontal. En effet, tandis que l'hippocampe s'avère être spécifique au rappel de mots encodés profondément, le cortex préfrontal ne semble faire aucune discrimination entre les deux conditions et demeure ainsi spécifique aux deux conditions de rappel.

Le cortex préfrontal est une région cérébrale impliquée dans diverses fonctions supérieures cognitives et motrices et reçoit plusieurs innervations de fibres corticales et sous corticales. Les afférences sous corticales en provenance de l'hippocampe vers le cortex préfrontal ont été bien étudiées chez l'animal et sont principalement à la base de plusieurs processus mnésiques et d'apprentissage (Ferino & al, 1987; Rosene & al, 1977). Ces connections hippocampiques et parahippocampiques auraient une implication cruciale quant au rappel et à l'organisation de matériel en mémoire (Fuster & al, 1997; Goldman-Rackic & al, 1987). Il apparaît alors bien difficile de dissocier complètement le cortex préfrontal de l'hippocampe lors d'une tâche de mémoire dans laquelle les deux régions constituent un agent clé. De plus, la plupart des études en imagerie cérébrale ayant recours à divers protocoles pour étudier différentes formes de mémoire sont en mesure d'activer avec succès le lobe frontal et pourtant parviennent difficilement à observer des changements

métaboliques au niveau de l'hippocampe (Schacter, 1995). Dans un premier temps, cela suppose que le cortex préfrontal est plus susceptible d'être engagé dans différents types de processus de mémoire contrairement à l'hippocampe qui est impliqué dans des mécanismes cognitifs plus restreints tels l'organisation spatio-temporelle d'informations (Eicheinbaum et al, 1994). Dans un deuxième temps, cela explique la redondance observée chez les deux groupes de sujets dans l'activation du cortex préfrontal tout au long de l'expérimentation contrairement à l'activation de l'hippocampe observée uniquement lors de la condition de rappel de mots encodés en profondeur. La parfaite dissociation de l'hippocampe et du cortex préfrontal obtenue par Hecker et ses collaborateurs (1998) ne font pas l'unanimité auprès d'études similaires utilisant comme eux deux types de rappel, voire le rappel de mots encodés en surface et en profondeur. Étant donné que nous avons emprunté la tâche à Heckers et ses collaborateurs (1998), nous nous attendions aux mêmes résultats que ces derniers, ce qui ne fut pas le cas. Gabrieli et ses collaborateurs (1996) ont démontré que le cortex préfrontal est activé autant dans le rappel de mots encodés selon une stratégie favorisant l'analyse sémantique de l'information que dans le rappel de mots encodés selon une stratégie favorisant l'analyse perceptuelle de l'information, ce qui va dans le sens des résultats que nous avons obtenus.

En établissant un lien entre les données d'imagerie et la performance cognitive des sujets, nous avons observé que les deux groupes qui présentent

une activation préfrontale différente se comportent différemment sur le plan cognitif. L'évaluation cognitive a été rendue possible grâce à la combinaison des deux types de données, les erreurs lors du rappel ainsi que le temps de réaction. Les deux groupes ont obtenu une performance équivalente lors du rappel. Tous deux ont mieux rappelé les mots encodés profondément que ceux encodés superficiellement. Ces résultats étaient prévisibles car les mots encodés profondément ont été soumis à une analyse plus rigoureuse et les sujets ont été forcés d'élaborer une stratégie qui relève d'une décision sémantique tandis que les autres mots ont été soumis à une analyse moins élaborée qui relève plutôt d'une décision perceptuelle sur le mot. Plus la stratégie lors de l'encodage est élaborée et plus elle permet au cerveau d'activer des liens sémantiques, meilleures sont les chances que le matériel encodé soit plus facilement rappelé (Nyberg & al, 1996). Les deux groupes présentent toutefois une différence au niveau du temps de réaction, et ce, en faveur du groupe expérimental. Le groupe ayant reçu une dose d'hydrocortisone a présenté des temps de réaction significativement plus bas que le groupe placebo et ce, pour les deux conditions de rappel. Ces temps de réactions ont également été négativement corrélé aux pourcentages d'augmentation de cortisol. En d'autres mots, plus le cortisol était élevé, plus les sujets répondaient rapidement durant la tâche de rappel. Ces données suggèrent que l'activation frontale liée aux conditions de rappel superficiel et profond s'est pairée avec d'un part, l'augmentation de cortisol, et d'autre part avec une plus grande rapidité (sans erreur plus fréquentes) à performer aux deux conditions.

Bien que la plupart des études ont démontré que les GCs avaient des effets néfastes sur la mémoire (Lupien & al, 1999;1997; 1995), nos résultats ne vont pas à l'encontre d'un quelconque effet des GCs sur la cognition. En effet, il existe une relation biphasique entre le niveau de cortisol endogène et la cognition (McCormick & al, 1995; Kovacs & al, 1976). Cette relation suggère que des niveaux trop bas ou trop élevés de cortisol peuvent avoir des effets dommageables sur la cognition, tandis qu'une concentration optimale des niveaux de cortisol endogène peut faciliter certaines fonctions cognitives comme la mémoire et l'attention. En tenant compte des données de Reul et collaborateur (1984) et de celles de Lupien et collaborateurs (1999), une dose de 35 mg d'hydrocortisone correspondrait à une dose qui affecterait principalement les récepteurs de Type II. Il est alors probable que cette dose ait été suffisante pour augmenter à un niveau optimal le niveau de cortisol endogène mais insuffisante pour biaiser la performance cognitive des sujets. Cette suggestion va dans le sens de données obtenues par Fehm-Wolfsdorf et ses collaborateurs (1993) qui ont observé des variations dans les niveaux endogènes de cortisol et dans la performance cognitive dépendamment de l'heure à laquelle les sujets étaient testés. En effet, les sujets ont obtenu une meilleure performance le matin, lorsque leur niveaux de cortisol endogène étaient au plus haut point, et ce, comparativement à leur performance le soir, lorsque leur niveaux de cortisol étaient au plus bas point. Bien qu'aucune étude dose-réponse ait été faite dans le cas présent, nous pouvons expliquer les résultats obtenus par le fait d'avoir

administré la dose aiguë d'hydrocortisone le soir, moment où le niveau de cortisol est en dégression vers son niveau le plus bas.

Enfin, des analyses corrélationnelles ont démontrées chez le groupe ayant reçu l'hydrocortisone une corrélation négative entre le temps de réaction et l'activation cérébrale dans le cortex préfrontal uniquement. De futures études seront nécessaire afin de mettre en relation les courbes dose-réponse en fonction de l'administration de GCs et l'activation préfrontale, et ce, pour les phases AM et PM. En se basant sur nos résultats et ceux de plusieurs autres, nous postulons que les courbes dose-réponse obtenues en phase PM devraient être positives et linéaires, tandis que celles obtenues en phase AM (en utilisant les mêmes dose de GCs qu'en phase PM) devraient être négatives et linéaires.

Les différences comportementales et d'activation cérébrale observées entre le groupe expérimental et le groupe placebo peuvent être expliquées par l'action de l'hydrocortisone sur le cerveau et la cognition chez le groupe ayant reçu 35 mg de l'hormone synthétique. Les niveaux de cortisol salivaire chez le groupe expérimental augmentent significativement après l'injection d'hydrocortisone tandis que ceux du groupe placebo demeurent constants tout au long de l'expérimentation. Ces résultats confirment notre hypothèse de départ quant à l'effet aigu des GCs sur le cortex frontal. Cette étude est la première à avoir étudié les effets des GCs dans le cerveau au moyen de la technique d'IRMf. D'après nos résultats, nous suggérons donc que l'administration aiguë

d'hydrocortisone affecte principalement le cortex préfrontal et non l'hippocampe.

## CONCLUSION

Cette étude permet une redéfinition des effets des GCs sur le cerveau, en démontrant qu'une exposition aiguë aux GCs affecterait principalement le cortex préfrontal et non l'hippocampe. Il a notamment été démontré que l'hippocampe serait impliqué plutôt lors d'une exposition cumulative aux GCs. Cette dissociation est importante d'une part pour comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans la régulation de cette hormone et d'autre part pour l'étude des effets du stress sur le cerveau et la cognition. Cette étude soulève également un autre point intéressant. Nous avons démontré que les cortex préfrontal dorsolatéral et médian jouent un rôle similaire dans la modulation cognitive par l'hydrocortisone. Ces données s'opposent à beaucoup d'études dans le domaine qui ont longtemps tenté de dissocier sur le plan fonctionnel ces deux régions et pourraient relancer un débat sur cette question. Nous avons également démontré qu'une dose aiguë de 35mg d'hydrocortisone administrée en soirée ne mène pas à une diminution de la performance cognitive. Nous pouvons conclure de cet effet que le moment de la journée peut être crucial lors d'évaluation cognitive en raison de la modulation circadienne cortisolémique et que cette variation peut être un sujet d'étude intéressant notamment auprès de personnes souffrant de troubles de mémoire conjointement avec une mauvaise



régulation de GCs, comme c'est le cas chez certaines personnes souffrant de dépression, de troubles anxieux ou chez plusieurs âgées.

## Bibliographie

Altemus, M., Redwine, L., Leong, Y.M., Yoshikawa, T., Yehuda, R., Detera-Wadleigh, S., Murphy, D.L. (1997) Reduced sensitivity to glucocorticoid feedback and reduced glucocorticoid receptor mRNA expression in the luteal phase of the menstrual cycle. Neuropsychopharmacology, 17, 100-9.

Arbel, I., Kadar, T., Silbermann, M., Ley, A. (1994) The effects of long-term corticosterone administration on hippocampal morphology and cognitive performance of middle-aged rats. Brain Research, 657, 227-235.

Baddeley, A. (1995) Working memory. In: M.S. Gazzaniga et al., Working Memory (755-764), Cambridge, MIT Press.

Baddeley, A. (1992) Working Memory. Science, 255, 556-559.

Bagley, J., Moghaddam, B. (1997) Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: Effects of pretreatment with saline or diazepam. Neuroscience, 77, 65-73.

Bartanusz, V., Aubry, J.M., Pagliusi, S., Jezova, D., Baffi, J., Kliss, J.Z. (1995) Stress-induced changes in messenger RNA levels of N-methyl-D-Aspartate and Ampa receptor subunits in selected regions of the rat hippocampus and hypothalamus. Neuroscience, 66, 247-252.

Beckwith, B.E., Petros, T.V., Scaglione, C., Nelson, J. (1986) Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. Physiological Behavior, 36, 283-286.

Berman, K.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.R., Danaceau, M.A., Van Horn, J.D., Esposito, G., Ostrem, J.L., Weiberrger, D.R. (1997) Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: A positron-emission tomography study in women. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94, 8836-8841.

Bodnoff, S.R., Humphreys, A.G., Lehman, J.C., Diamond, D.M., Rose, G.M. and Meaney, M.J. (1995) Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. The Journal of Neuroscience, 15:1, 61-69.

Born, J., Kern, W., Fehm-Wolfsdorf, G., Fehm, H.L. (1987) Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event-related potential. Psychophysiology, 24, 286-292.

Born, J., Hitzler, V., Pietrowsky, R., Pauschinger, P., Fehm, H.L., Influences of cortisol on auditory evoked potential (AEPs) and mood in humans, Neuropsychobiology, 20 (1988) 145-151.

Buckner, L.R., Petersen, S.E., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Squire, L.R., Raichle, M.E. (1995) Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval task. The Journal of Neuroscience, 15, 12-29.

Clark, L.D., Bauer, W. and Cobb, S. V. (1952) Preliminary observation on menal disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. New England Journal of Medecine, 246, 205-216.

Cohen, M.D. (1986) Pediatric Magnetic Resonance Imaging. Saunders Company, Philadelphia.

Conrad, C.D., Lupien, S.J., L., McEwen, B.S. (1999). Support for a biomodal role for Type II adrenal steroid receptors in hippocampus-dependent spatial recognition memory. Neurobiology of learning and memory, 72:39-46.

- Conrad, C.D., Lupien, S.J., Thanasoulis, L.C., McEwen, B.S. (1997) The effects of Type I and Type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze, Brain Research, 759: 76-83.
- Coull, J.T., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., Grasby, P.M. (1996) A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. Neuropsychologia, 34, 1085-1095.
- Craik, F.I.M., Tulving, E. (1975) Depth of processing and the retention of words in episodic memory. Journal of Experimental Psychology: General, 104, 268-294.
- Cupps, T. et Fauci, A. (1982) Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. Immunological Review, 65, 134-40.
- Dachir, S., Kadar, T., Robinzon, B. and Levy, A. (1993) Cognitive deficit induced in young rats by long-term corticosterone administration. Behavioral Neural Biology, 60, 103-109.
- Davis, K.L., Davil, B.M., Greenwald, B.S. (1986) Cortisol and Alzheimer's disease. 1, Basal studies, American journal of psychiatric, 143, 300-305.
- DeKloet, E.R. and Reul, J.M.H.M. (1987) Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain receptor system. Psychoneuroendocrinology, 12, 83-105.
- DeKloet, E.R., Wallach, G., McEwen, B.S. (1975) Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. Endocrinology, 96, 598-609.
- De Leon, M.J., McRae, T., Rusinek, H., Convit, A., De Santi, S., Tarshish, C., Golomb, J., Volkow, N., Daisley, K., Orentreich, N., McEwen, B.S. (1997) Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 82, 3251-3259.
- Dolan, R.J. and Fletcher, P.C. (1997) Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. Nature, 388, 582-585.
- Dorio, D., Viau, V., Meaney, M.J. (1993) The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of the hypothalamic-adrenal response to stress. Journal of Neuroscience, 13, 3839-3847.
- Eichenbaum, H., Otto, T., Cohen, N. (1992) The hippocampus - What does it do? Behavioral and Neural Biology, 57, 2-36.
- Evans, R.M., Arriza, J.L. (1989) A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system. Neuron, 2:1105-1112.
- Feldman, S. and Conforti, N. (1985). Modifications of adrenocortical responses following frontal cortex stimulation in rats with hypothalamic deafferentations and medial forebrain bundle lesions, Neuroscience, 15, 1045-1047.
- Ferino, F., Thierry, A.M., Glowinski, J. (1987) Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. Experimental Brain Research, 65, 421-426.
- Fletcher, P.C., Frith, C.D., Rugg, M.D. (1997) The functional neuroanatomy of episodic memory. Trends of Neuroscience, 20, 213-218.
- Forget, H., Somma, M., Bélanger, M., Cohen, H. (1994) Cushing's disease: a model of interaction between hormonal imbalance and cognitive function. Proceedings of the Annual Meeting of the Canadian College of Neuropsychopharmacology, 57.

Friston, K., Frith, C.D., Turner, R., Frackowiak, R.S.J. (1995) Characterising evoked hemodynamics with fMRI. Neuroimage, 2, 157-165.

Fuster, J. (1997) In M. Placito, M. Bialer and K. Bubbeo (Eds), The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe (1-333), Philadelphia, Lippincott-Raven.

Gabrieli, J.D.E. (1996) Memory system analysis of mnemonic disorder in aging and age-related disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of the America, 93, 13534-13540.

Goldman-Rakic, P.S. (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the cerebral executive. Proceedings of National Academic of Science, 769, 71-83.

Goldman-Rakic, P.S. (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In F. Plum, Handbook of physiology: Nervous System, vol. 5: Higher Functions of the Brain (373-417), Bethesda, American Physiological Society.

Gotthardt, U., Schweiger, U., Fahrenberg J., Lauer, C.J., Holsboer F., Heuser I. (1995) Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. The American physiological Society, R865-R873.

Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S., Ling, N., Rivier, C., Vale, W. et Bloom, F. (1997) Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. Science, 197, 1367-1369.

Gur, R., Ragland, J.D., Harper Mozley, L., Mozley, P.D., Smith, R., Alavi, A., Bilker, W., Gur, R.E., Lateralized changes in regional cerebral blood flow during performance of verbal and facial recognition task: Correlations with performance and effort. Brain and Cognition, 33, 388-414.

Hall, R.C.W., Popkin, M.K., Sticken, S.K., Gardner, E.R (1979) Presentation of the steroid psychoses. The Journal of Nervous and Mental Disease, 167, 229-237.

Heckers, S., Rauch, S.L., Goff, D., Savage, C.R., Schacter, D.L., Fischman, A.J., Alpert, N.M. (1998) Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nature Neuroscience, 1, 318-323.

Issa A.M., Rowe, W., Gauthier, S., Meaney, J. (1990) Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. Journal of Neuroscience, 10, 3247-3254.

Jacobson, L and Sapolsky, R. 1991 The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocrinological review, 12, 118-134.

Kapur, S., Craik, F.I.M., Tulving, E., Wilson, A.A., Houle, S., Brown G.M. (1994) Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: Levels of processing effect. Proc. Natl. Acad. Sci., 91, 2008-2011.

Kelley, K.S., Hayslip, B.J., Servaty, H.L. (1996) Psychoneuroendocrinological indicators of stress and intellectual performance among older adults: An exploratory study. Experimental Aging Research, 22, 393-401.

Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M., Wippich, W., Hellhammer, D.H. (1996) Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. Life Sciences, 58, 1475-1483.

Kirschbaum, C., Hellhammer, D.H. (1994) Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. Psychoneuroendocrinology, 19, 313-333.

- Knight, R.T. (1996) Contribution of human hippocampal region to novelty detection, Letters to Nature, 383, 256-259.
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., Grafman, J (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. Letters to Nature, 399, 148-151.
- Kopell, B.S., Wittner, W.K., Lunde, D., Warrick, G., Edwards, D. (1970) Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha rhythm, time estimation and two flash fusion threshold. Psychosomatic Medecine, 32, 39-49.
- Kovacs, G.L., Fekete, M., Szabó, G. and Tegdy, G. (1970) Action of ACTH-corticosteroid axis on the central nervous system. Front. Horm. Res. 15, 79-127.
- Kovacs, G.L., Telegdy, G., Lissak, K. (1976) 5-Hydroxytryptamine and the mediation of the pituitary-adrenocortical hormones in the extinction of active avoidance behavior. Neuroendocrinology, 1, 219-230.
- Landfield, P.W., Braun, L.D., Pitler, T.A., Lindsey, J.D., Lynch, G. (1981) Hippocampal aging in rats: morphometric study of multiple variables in semithin sections. Neurobiological Aging, 2, 265-275.
- Landfield, P.W., Waymire, J., Lynch, G. (1978) Hippocampal aging and adrenocorticoids: A quantitative correlation. Science, 202, 1098-1102
- Ling, M.H.M., Perry, P.J., Tsuang, M.T. (1981) Side effects of corticosteroid therapy. Archives of General Psychiatry, 38, 471-477.
- Londen, L.V., Goekoop, J.G., Zwinderman, A.H., Lanser, J.B.K., Wiegant, V.M., De Wied, D. (1998) Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. Psychological Medecine, 28, 275-284.
- Lupien, S.J., Gillin, C., Hauger, R.L. (1999) Prefrontal cortex modulation of the acute effects of corticosteroids on human cognition: A dose-response study. Behavioral Neuroscience.
- Lupien, S.J., de Leon, M.J., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N.P.V., Thakur, M., McEwen, B.S., Hauger, R.L. and Meaney, M.J. (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficit. Nature Neuroscience, 1, 69-73.
- Lupien, S.J. and McEwen, B.S. (1997) The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Research Reviews, 24, 1-27.
- Lupien, S.L., Gaudreau, S., Tchiteya, B.M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N.P.V., Hauger, R.L., McEwen, B.S. and Meaney, M.J. (1997) Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 82, 2070-2075.
- Lupien, S.J., Lecours, A.R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R.L., Meaney, M.J., Nair, N.P.V. (1996) Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for Subgroups. Neurobiology of Aging, 17, 95-105.
- Lupien, S.J., Forget, H. (1995) Glucocorticoides et cognition. Médecine/Sciences, 11, 1524-1530.
- Lupien, S.J., Lecours, A.R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N.P.V., Meaney, M.J. (1994) Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. Journal of Neuroscience, 14, 2893-2903.
- Magarinos, A.M., Garcia Verdugo, J.M., McEwen, B.S., (1997) Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. Proceedings of National Academic of Sciences, 94, 14002-14008.
- Marenco, S., Coppola, R., Daniel, D.G. (1993) Regional cerebral blood flow during the Wisconsin card sorting test in normal subjects. Psychiatric Research, 50, 177-192.

- McCormick, C.M., McNamara, M., Kelsey, J.F., Kleckner, N.W. (1995) Acute corticosterone replacement three months after adrenalectomy improves performance in a morris water maze despite degeneration in the dentate gyrus. Sociological Neuroscience Abstract, 21, 1944.
- McEwen, B.S. (1997) Possible for mechanism for atrophy of the human hippocampus. Molecular Psychiatry, 2, 255-262.
- McEwen, B.S. and Sapolsky, R.M. (1995). Stress and cognitive function. Current Opinion in Neurobiology. 5. 205-216.
- McEwen, B.S. and Stellar, E. (1993) Stress and the individual. Archives of international medecine, 153, 2093-2101.
- McEwen, B.S., De Kloet, E.R., Rostene, W.H. (1986) Adrenal steroids receptors and actions in the nervous system. Physiological Review, 66, 1121-1150.
- McEwen, B.S. (1982) Glucocorticoids and hippocampus: receptors in search of a function. In D. Ganten and D. Pfaff (Eds), Adrenal Action on the brain (1-22), New York, Springer-Verlan.
- McEwen, B.S., Weis, J.M. and Schwartz, L.S. (1968) Selective retention of corticosterone by limbic structure in rat brain. Nature, 220, 991-912.
- Meaney, MJ, O'Donnell, D, Rowe, W, Tannenbaum, B, Steverman, A, Walker, M, Nair, N et Lupien, S. (1995) Individual differences in hypothalamic-pituitary-adrenal activity in later life and hippocampal aging. Experimental Gerontology, 30,226-256.
- Meaney, M.J., Aitken, D., Berkel, H., Bhatnager, S., Sapolsky, R. (1988) Effect of neonatal handling of age-related impairments associated with the hippocampus. Science, 239, 766-768.
- Meaney, M.J., Aitken, D.H. (1985) [<sup>3</sup>H]dexamethasone binding in rat frontal cortex. Brain research, 328, 176-180.
- Mendel, C. (1989) The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. Endocrinological Review, 10, 232-274.
- Miller, A., Spencer, R., Stein, M., McEwen, B.S. (1990) Adrenal steroid receptor binding in spleen and thymus after stress or dexamethasone. American Journal of Physiology. 259, E405-E412.
- Moghaddam, B., Bolinao, M.L., Stein-Behrens, B., Sapolsky, R. (1994) Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. Brain Research, 655, 251-254.
- Murros, K., Fogelholm, R., Kettunen, S., Vuorela, A.L. (1993). Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. Journal of Neurological Science, 116, 12-17.
- Newcomer, J.W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., Bardgett, M.E. (1994) Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. Journal of Neuroscience. 14, 2047-2053.
- Nyberg, L., McIntosh, A.R., Houle, S., Nilsson, L-G., Tulving, E. (1996) Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. Letters to Nature, 380, 715-717.
- Partridge, W.M. (1981) Transport of protein-bound hormones into tissues in vivo. Endocrinological Review. 2. 103-123.
- Petrides, M. And Milner, B. (1982) Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. Neuropsychologia, 20, 249-262.

- Prabhaakaran, V., Smith, J.A.L., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, D.E. (1997) Neural substrates of fluid reasoning: An fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's progressive matrices test. Cognitive Psychology, 33, 43-63.
- Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S., (1995) Cytoarchitectonic definition of the prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach coordinate system. Cerebral Cortex, 5, 323-337.
- Ray, J.P. and Price, J.L. (1993) The organization of projection from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. Journal of Comparative Neurology, 337, 1-31.
- Regan, L.P., McEwen, B.S. (1997) Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. Journal of Chemical Neuroanatomy, 13, 149-167.
- Reul, J.M.H.M. et DeKloet, E.R. (1985) Two receptor system for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117, 2505-2511.
- Rosene, D.L. and Hoesen, G.W. (1977) Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey. Science, 198, 315-317.
- Rubinow, D.R., Post, R.M., Savard, R., Gold, P.W. (1984) Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. Archives of general psychiatry, 41, 279-283.
- Sachar, E.J., Hellman, L., Roffwarg, H.P., Halpern, F.S., Fukusima, D.K., Gallagher, T.F. (1973) Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. Archives of General psychiatric, 28, 19-24.
- Sapolsky, R.M. (1982) Stress, the aging brain and the mechanism of neuron death , Cambridge MIT Press.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S. (1986) The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. Endocrinology Review, 7, 284-301.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., McEwen, B.S. (1983) Stress down-regulates corticosterone receptors in a site-specific manner in the brain. Endocrinology, 114, 287-293.
- Sarrieau, A., Dussaillant, M., Sapolsky, R.M., Aitken, D.H., Olivier, A., Lal, S., Rostene, W.H., Quirion, R., Meaney, M.J. (1988) Glucocorticoid binding sites in human temporal cortex. Brain Research, 442, 159-163.
- Schacter, D.L., Buckner, R.L., Koutstaal, W., Dale, A.M., Rosen, B.R. (1997) Late onset of anterior prefrontal activity during true and false recognition: An Event-Related fMRI study. Neuroimage, 6, 259-269.
- Schacter, D.L., Alpert, N.M., Savage, C.R., Rauch, S.L., Albert, M.S. (1996) Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography, Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 321-325.
- Schacter, D.L., Reiman, E., Uecker, A., Polster, M.R., Yun, L.S., Cooper, L.A. (1996) Brain regions associated with retrieval of structurally coherent visual information. Nature, 376, 587-590.
- Schacter, D.L., Tulving, E. (1994) Memory System. Cambridge, The MIT Press.
- Schimizu, E., Kodama, K., Sakamoto, T., Komatsu, N., Yamanouchi, N., Okada, S., Sato, T. (1997) Recovery from neuroendocrinological abnormalities and frontal hypoperfusion after remission in a case with rapid cycling bipolar disorder. Psychiatric Clinic of Neuroscience, 51, 201-212.
- Selye, H. (1956) The stress of life. New York, McGraw Hill.

- Shallice, T., Fletcher, P.C., Frith, C.D., Grasby, P., Frackowiak, R.S.J., Dolan, R.J. (1994) Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. Nature, 368, 633-635.
- Shallice, T., Burgess, P. (1991) Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In: H.S., Levin, H.M., Eisenberg, A.L., Benton, Frontal Lobe Function and Dysfunction (125-138), New York, Oxford University Press.
- Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G., Vannier, M.W. (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proceeding of National Academy of Sciences, 93, 3908-3913.
- Shimamura, A.P., Jurica, P.J., Mangels, J.A., Gershberg, F.B., Knight, R.T. (1995) Susceptibility to memory interference effects following frontal lobe damage: Findings from tests of paired-associate learning. Journal of Cognitive Neuroscience, 7, 144-152.
- Sigal, R. (1988) Magnetic Resonance Imaging. Springer Verlag, Berlin.
- Squire, L.R. (1992) Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psychological Review, 99, 195-231.
- Squire, L.R. and Zola-Morgan, S. (1991) The medial temporal lobe memory system. Science, 253, 1380-86.
- Squire, L.R. (1987) Memory and brain. Oxford University Press.
- Stark, D.D., Bradley, W.G. (1988) Magnetic Resonance Imaging. C.V. Mosby Company.
- Starkman, M., Gebarski, S., Berent, S., Scheingart, D. (1992) Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. Biological Psychiatry, 32, 756-765.
- Septien, L., Didi-Roy, R., Pelletier, J.L. (1993) L'apport de l'étude des débits sanguins locaux dans le diagnostic des syndromes frontaux. L'encéphale, 19, 249-255.
- Sullivan, R.M., and Gratton, A. (1998) Relationship between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats: Role of cerebral laterality. Neuroscience, 83, 81-91.
- Tucker, H.A., Petitclerc, D., Zinn S.A. (1984) The influence of photoperiod on body weight gain, body composition, nutrient intake and hormone secretion Journal of Animal Science, 56, 1610-20.
- Tulving, E., Markowitsch, H.J., Craik, F.I.M., Habib, R., Houle, S. (1996) Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. Cerebral Cortex, 6, 71-79.
- Tulving, E., Markowitsch, H.J., Kapur, S., Habib, R., Houle, S. (1994) Novelty encoding networks in the human brain: Positron emission tomography data. NeuroReport, 5, 2525-2528.
- Underleider, L.G. (1995), Functional Brain Imaging studies of cortical mechanism for memory. Science, 270, 769-775.
- Uylings, H.B.M. and Van Eden, C.G. (1990) Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. In: H.B.M. Uylings, C.G. Van Eden, J.P.C. De Bruin, M.A. Corner, M.G.P. Feenstra. The prefrontal cortex: Its structure, function and pathology, (31-62), Amsterdam, Elsevier.
- Vale, W., Spiess, J., River, C et Rivier, J. (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science, 213:1394-11397.



- Van Cauter, E. (1989) Physiology and pathology of circadian rhythms. In. C.R.W. Edwards and D.W. Lincoln, Recent Advances in Endocrinology and Metabolism, (109-134), Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Varney, N.R., Alexander, B., Pharm, D., MacIndoe, J.H. (1984) Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. American Journal of Psychiatry, 141(3), 369-373.
- Victor, M., Agamanolis, D., Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: A clinical-pathologic study. Journal of Cognitive Neuroscience, 2 (1990) 246-257.
- Watnabe, N., Kobayashi, M., Ishibashi, O., Takata, Y., Shigeta, Y. (1984) In vitro effects of glucocorticoids on glucose transport in rat adipocytes: evidence of a post-receptor coupling defect in insulin action. Journal of Biochemistry, 96, 1893-902.
- Whelan, T.B., Scheingart, D.E., Starkman, M.N, Smith, A. (1980) Neuropsychological deficits in Cushing's syndrom. The Journal of Nervous and Mental Disease, 168, 753-757.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Canich, J., Levin, B. and Lupien, S. (1997) Glucocorticoid medication, memory and steroid psychosis in medication illness. Ann. N.Y. Acad. Sci.
- York, DA et Al-Barker, I. (1984) Effect of corticotropin on brown adipose tissue mitochondrial GDP binding in obese rats. Biochemical Journal, 223(1):263-6.
- Zatorre, R.J. and McEntee, W.J. (1983) Semantic encoding deficits in a case of traumatic amnesia. Brain and Cognition, 2, 331-345.

**ANNEXE**

SUJETS	SHALLOW	DEEP	TOTAL	TSHALLOW	TDEEP	TTOTAL	SUJETS	COND
sujet02	10	10	20	0,7941	0,9115	0,8295	sujet02	1
sujet04	0	0	0	0,7297	0,975	0,84824	sujet04	1
sujet05	1	9	20	1,42975	1,1898	1,3264	sujet05	1
sujet07	3	9	19	0,8568	0,9507	0,9008	sujet07	1
sujet09	4	10	24	1,3644	1,579	1,2879	sujet09	1
sujet11	1	6	17	1,6353	1,1933	1,5119	sujet11	1
sujet17	4	8	21	1,1504	0,8011	1,0898	sujet17	1
sujet19	4	9	20	1,3925	1,029	1,203	sujet19	1
sujet20	1	3	6	1,3069	1,2008	1,3011	sujet20	1
sujet01	6	8	21	1,2957	1,11812	1,26398	sujet01	2
sujet03	5	5	11	1,4786	1,041	1,3104	sujet03	2
sujet06	5	8	17	1,547	1,2782	1,43	sujet06	2
sujet08	9	4	14	1,549	1,46975	1,5036	sujet08	2
sujet10	3	5	16	1,6502	1,2358	1,4323	sujet10	2
sujet12	2	8	20	1,3786	1,1159	1,2536	sujet12	2
sujet13	5	8	17	1,5914	1,3978	1,521	sujet13	2
sujet15	0	8	18	1,3978	1,1885	1,3315	sujet15	2
sujet16	7	7	21	1,3069	1,2008	1,3011	sujet16	2
sujet18	4	8	19	1,4866	1,2178	1,3713	sujet18	2

cortbef	cortafter	cort	%cort	D-B.PFC	Leftmedian	SUJETS	Rightmédian	Leftdorsolat
0,646	3,597	2,951	4,56811146	93	29	sujet02		53
0,345	1,717	1,372	3,97681159	107	27	sujet04	42	18
1,202	1,855	0,653	0,54326123	33		sujet05	4	8
0,673	5,784	5,111	7,59435364	103	33	sujet07		41
1,121	4,707	3,586	3,19892953	40	9	sujet09	6	18
1,077	3,522	2,445	2,27019499	11	4	sujet11		3
1,257	3,634	2,377	1,89101034	82	10	sujet17	12	7
2,739	5,709	2,97	1,08433735	16	3	sujet19	5	4
1,1325	3,815625	2,683125	3,14087627	72	26	sujet20	9	27
1,341	1,348	0,007	0,00521999			sujet01		
1,061	0,855	-0,206	-0,1941565			sujet03		
0,666	0,456	-0,21	-0,3153153	52	33	sujet06	12	
0,847	1,038	0,191	0,22550177	48	13	sujet08		22
0,754	0,891	0,137	0,18169761	27		sujet10	11	
0,535	0,548	0,013	0,02429907	32	4	sujet12	6	17
0,308	0,655	0,347	1,12662338	50	20	sujet13		14
0,702	0,64	-0,062	-0,0883191	21	4	sujet15	11	
0,763	0,844	0,081	0,1061599	19	3	sujet16		9
0,879	1,406	0,527	0,59954494			sujet18		

Rightdorsolc	S-B.PFC	Leftmedian	Rightmedian	Leftdorsolat	SUJETS	Rightdorsolc	D-B. HI
11	74	12	3	7	sujet02	52	
20	103	5		70	sujet04	28	17
21	106	6	22	16	sujet05	62	10
29	218	14	108	96	sujet07		12
7	30	10		12	sujet09	8	0
4	15	6			sujet11	9	0
53	58	23	10	14	sujet17	11	3
4	54	23	5	11	sujet19	15	3
10	74	21	10	20	sujet20	23	23
					sujet01		
					sujet03		
7	27		13		sujet06	14	5
13	39		20		sujet08	19	17
16	29	5	6	7	sujet10	11	4
5	58	7	8	24	sujet12	19	0
16	44	4	10	19	sujet13	11	20
6	18		8		sujet15	10	18
7	29	3	12		sujet16	14	4
					sujet18		

Shallow: # de mots rappelé durant la condition Shallow	
Deep:# de mots rappelé durant la condition deep	
Tshallow: Temps de réaction durant la condition shallow	
Tdeep: Temps de réaction durant la condition deep	
Ttotal: moyenne de Tshallow et tdeep	
COND: 1=hydrocortisone 2=placebo	
cortbef: Niveau de cortisol avant injection	
cortafter: Niveau de cortisol après injection	
D-B PFC: Activation du cortex préfrontal suite à la comparaison de la condition deep à laquelle le baseline a été soustraite	
S-B PFC: Activation du cortex préfrontal suite à la comparaison de la condition shallow à laquelle le baseline a été soustraite	
D-B HI: Activation de l'hippocampe suite à la comparaison de la condition shallow à laquelle le baseline a été soustraite	