Biologie Aujourd'hui, 205 (3), 179-197 (2011)
© Société de Biologie, 2011
DOI: 10.1051/jbio/2011018

Plasticité structurale du système nerveux central adulte : apport des connaissances sur l'hypothalamus neuroendocrine

Clémence Girardet* et Olivier Bosler

Centre de Recherche en Neurobiologie-Neurophysiologie de Marseille (CRN2M),
UMR 6231 CNRS-Université Aix-Marseille II et III, Faculté de Médecine, secteur Nord, Boulevard Pierre Dramard, CS 80011, 13344 Marseille Cedex, France

Auteur correspondant : Clémence Girardet, cgirardet@scripps.edu

Reçu le 17 juin 2011

Résumé – Il est désormais bien établi que, contrairement au dogme qui a longtemps prévalu, le potentiel de réorganisation anatomique du cerveau ne se limite pas aux seules étapes développementales ou aux processus de compensation liés à l'âge ou à une atteinte lésionnelle. Il existe en effet de multiples exemples dans la littérature montrant que le système nerveux adulte peut s'adapter aux exigences physiologiques en modifiant de manière réversible la morphologie de ses neurones et l'organisation de ses connexions synaptiques. Ces remodelages sont indissociables de ceux que l'on sait également affecter la composante gliale du système nerveux central, en particulier les astrocytes désormais reconnus comme des partenaires essentiels de la transmission synaptique mais aussi les tanycytes et les pituicytes qui participent aux mécanismes de régulation de la neurosécrétion dans les régions d'interface neurohémale. L'hypothalamus neuroendocrine, dont le rôle est central dans les grandes régulations homéostasiques de l'organisme, offre des exemples spectaculaires de cette plasticité neurono-gliale du système nerveux. Conjointement aux études pionnières sur le système hypothalamo-posthypophysaire qui régule l'équilibre hydro-minéral et la physiologie de la parturition et de la lactation, les travaux sur le système gonadotrope qui orchestre les fonctions de reproduction se sont révélés particulièrement féconds dans la description des phénomènes et la recherche des acteurs et mécanismes moléculaires sous-jacents. Cette revue fait le point des principales connaissances issues de l'étude de ces systèmes et aborde également les mécanismes de plasticité associés, dans l'hypothalamus, au fonctionnement de l'horloge circadienne responsable des aspects temporels des régulations endocriniennes. Les exemples traités mettent en exergue l'étroite collaboration entre neurones et glie dans l'élaboration de stratégies d'adaptation structurale à la demande physiologique et aux contraintes d'un environnement en évolution permanente.

Mots clés : Remaniements neurono-gliaux / remodelage synaptique / systèmes neuroendocriniens / régulations homéostasiques / horloge circadienne

Abstract – Structural plasticity of the adult central nervous system: insights from the neuroendocrine hypothalamus.

Accumulating evidence renders the dogma obsolete according to which the structural organization of the brain would remain essentially stable in adulthood, changing only in response to a need for compensatory processes during increasing age and degeneration. It has indeed become clear from investigations on various models that the adult nervous system can adapt to physiological demands by altering reversibly its synaptic circuits. This potential for structural and functional modifications results not only from the plastic properties of neurons but also from the inherent capacity

* Adresse actuelle : Department of Metabolism and Aging, The Scripps Research Institute,Scripps Florida, 130 Scripps Way n°3B3, Jupiter, Fl 33458, USA

of the glial cellular components to undergo remodeling as well. This is currently known for astrocytes, the major glial cells in brain which are well-recognized as dynamic partners in the mechanisms of synaptic transmission, and for the tanycytes and pituicytes which contribute to the regulation of neurosecretory processes in neurohemal regions of the hypothalamus. Studies on the neuroendocrine hypothalamus, whose role is central in homeostatic regulations, have gained good insights into the spectacular neuronal-glial rearrangements that may subserve functional plasticity in the adult brain. Following pioneering works on the morphological reorganizations taking place in the hypothalamo-neurohypophyseal system under certain physiological conditions such as dehydration and lactation, studies on the gonadotropic system that orchestrates reproductive functions have re-emphasized the dynamic interplay between neurons and glia in brain structural plasticity processes. This review summarizes the major contributions provided by these researches in the field and also addresses the question of the morphological rearrangements that occur on a 24-h basis in the central component of the circadian clock responsible for the temporal aspects of endocrine regulations. Taken together, the reviewed data highlight the close cooperation between neurons and glia in developing strategies for functional adaptation of the brain to the changing conditions of the internal and external environment.

Key words: Neuronal-glial plasticity / synaptic remodeling / neuroendocrine systems / homeostasic regulations / circadian clock

Abréviations

5-HT :	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
AVP :	Arginine-vasopressine
AVPV :	Noyau périventriculaire antéroventral
BDNF:	*Brain-Derived Neurotrophic Factor*
FSH:	*Follicle-stimulating hormone*
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
GFAP :	Protéine acide gliofibrillaire
GnRH:	*Gonadotropin-releasing hormone* (gonadolibérine)
HPH :	Hypothalamo-posthypophysaire
LH:	*Luteinizing hormone*
LTP :	Potentialisation à long terme
MAP:	*Microtubule-associated protein*
NCAM:	*Neural cell adhesion molecule*
NGF:	*Nerve growth factor*
NO :	Monoxyde d'azote
NPV :	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
NSC :	Noyau suprachiasmatique
NSO :	Noyau supraoptique
OT :	Ocytocine
PSA-NCAM :	Forme polysialilée de la NCAM
SNC :	Système nerveux central
TGF:	*Transforming growth factor*
VIP :	Peptide intestinal vasoactif

Introduction

L'évolution des connaissances sur le fonctionnement cérébral s'est longtemps heurtée au dogme issu des premières observations de Ramon y Cajal (1911), selon lequel les circuits neuronaux ne conserveraient des potentialités de plasticité que très limitées une fois leur mise en place achevée. On sait aujourd'hui qu'il n'en est rien et que non seulement de nouveaux neurones sont produits tout au long de la vie dans certaines régions du système nerveux central (Gould, 2007 ; Migaud *et al.*, 2010), mais aussi que l'architecture fine des connexions neuronales à l'âge adulte peut s'adapter de manière réversible aux exigences physiologiques ou aux contraintes d'un environnement en évolution permanente (Theodosis *et al.*, 2008). Cette « plasticité structurale » des réseaux neuronaux, que l'on distingue de la « plasticité synaptique » par laquelle les neurones peuvent adapter l'efficacité de la transmission synaptique aux caractéristiques de la stimulation, est indissociable de celle affectant les astrocytes, principales cellules gliales du système nerveux central (SNC). De fait, les remarquables capacités de croissance et de mobilité des astrocytes, caractérisés par leur structure étoilée et leurs longs prolongements ramifiés et dont l'implication dans les mécanismes de la neurotransmission est aujourd'hui largement reconnue (Cornell-Bell *et al.*, 1990 ; Hansson *et al.*, 1994 ; Haber *et al.*, 2006 ; Perea *et al.*, 2009), en font des acteurs primordiaux de la plasticité structurale et fonctionnelle du SNC (Theodosis *et al.*, 2008).

L'abondante littérature de la dernière décennie sur les mécanismes de cette plasticité dite « neuronogliale » a mis en exergue une bonne coïncidence entre les régions à fortes potentialités de réorganisations morphologiques et les régions à forte densité astrocytaire. De plus, ces régions correspondent à celles qui, à l'âge adulte, continuent d'exprimer des molécules embryonnaires de la matrice extracellulaire,

et notamment les formes polysialilées de la protéine neuronale d'adhésion cellulaire NCAM (PSA-NCAM) identifiées comme « permissives » pour les remodelages neurono-gliaux (Bonfanti, 2006). Parmi ces régions, figure l'hippocampe, dont le remarquable potentiel de plasticité a donné lieu à de multiples travaux (Leuner & Gould, 2010), mais aussi l'hypothalamus, et plus spécifiquement sa partie neuroendocrine dont l'implication est centrale dans les régulations homéostasiques qui accompagnent l'adaptation de l'organisme à son environnement (Bonfanti, 2006). S'il est aujourd'hui reconnu que les travaux sur l'hypothalamus neuroendocrine sont riches en enseignement sur l'importance des interactions neurones/glie dans l'expression de la plasticité fonctionnelle du système nerveux (cf. Prévot, 2010), c'est aux travaux fondateurs des groupes de Hatton et de Theodosis sur le système hypothalamo-posthypophysaire (HPH) que nous le devons (Hatton & Walters, 1973 ; Tweedle & Hatton, 1976 ; Theodosis *et al.*, 1981 ; Theodosis & Poulain, 1984). Ceux-ci ont tracé la voie à d'autres travaux tout aussi féconds sur les structures neuroendocrines contrôlant les sécrétions de l'adénohypophyse (Prévot *et al.*, 2010). Parmi ces travaux, ceux concernant un petit noyau de l'hypothalamus antérieur impliqué plus spécifiquement dans la dimension temporelle du fonctionnement endocrinien ont plus particulièrement illustré la rapidité avec laquelle le SNC peut adapter son architecture neurono-gliale et synaptique aux conditions environnementales (Girardet *et al.*, 2010a).

Nous résumerons ici les principales données relatives au potentiel de plasticité de l'hypothalamus neuroendocrine, avec pour objectif d'illustrer leur contribution à la compréhension plus globale des mécanismes de la plasticité structurale du SNC. Nous ferons au préalable un bref rappel des principales manifestations cellulaires par lesquelles s'exprime cette plasticité.

Manifestations cellulaires de la plasticité du système nerveux

L'adaptabilité structurale du système nerveux adulte repose sur les capacités intrinsèques de ses composants neuronaux et gliaux à adapter leur morphologie et par là même, l'architecture globale des réseaux au travers desquels chemine l'information nerveuse.

A - Les neurones

Compartiment somato-dendritique

Les travaux sur la plasticité du système HPH ont clairement montré que la stimulation de la synthèse peptidique dans les neurones neurosécrétoires de l'hypothalamus se traduit par des modifications de la taille de ces neurones. Au cours de la lactation ou en situation de déshydratation ou de stress chronique, on assiste ainsi à une hypertrophie des neurones du noyau supraoptique (NSO), qui montrent alors de multiples nucléoles et des dilatations de leur réticulum endoplasmique (Hatton & Walters, 1973 ; Morris & Dyball, 1974 ; Theodosis *et al.*, 1986a ; Miyata *et al.*, 1994). Il a été estimé que, chez la ratte allaitante, ce phénomène était responsable d'une augmentation de l'ordre de 40 % du volume du noyau (El Majdoubi *et al.*, 1997).

L'arborisation dendritique des neurones est également susceptible de subir de profondes modifications structurales en réponse à certains stimuli. Il a par exemple été décrit que, dans l'hypothalamus, la lactation s'accompagne d'une atrophie des dendrites des neurones à ocytocine (Stern & Armstrong, 1998) et que, dans l'hippocampe, une situation de stress produit une atrophie des dendrites apicales des neurones pyramidaux de l'aire CA3 (Watanabe *et al.*, 1992). La plasticité dendritique peut également s'exprimer par une mobilité des épines, dépendante de la polymérisation de l'actine, qui peuvent ainsi changer de forme, de taille et/ou de nombre (Matus, 2000 ; Alvarez & Sabatini, 2007). Cela a été particulièrement bien illustré non seulement dans l'hippocampe lors d'un stress chronique ou après induction d'un phénomène de « potentialisation à long terme » (LTP) (Sunanda *et al.*, 1995 ; Stewart *et al.*, 2005 ; De Roo *et al.*, 2008), mais aussi dans le cortex cérébral où il a été montré que des épines dendritiques peuvent apparaître et disparaître de manière spontanée (Trachtenberg *et al.*, 2002 ; Holtmaat *et al.*, 2005), notamment en relation avec l'expérience sensorielle (Fox & Wong, 2005 ; Hofer *et al.*, 2009).

Compartiments axonal et synaptique

Les réorganisations synaptiques par lesquelles le système nerveux adulte adapte sa connectivité à la demande physiologique ou en réponse à un processus lésionnel résultent de modifications du nombre et/ou de la distribution des synapses, mais elles peuvent aussi se traduire par des modifications ultrastructurales des éléments pré- et/ou post-synaptiques. On sait ainsi que, dans l'hippocampe, la LTP est associée à des modifications de la courbure des synapses, voire du nombre de perforations synaptiques (Desmond & Levy, 1986 ; Geinisman *et al.*, 1991 ; Bailey & Kandel, 1993 ; Geinisman, 2000) et qu'en situation de stress chronique, les densités post-synaptiques des épines dendritiques de l'aire CA1 augmentent globalement de surface et de volume (Donohue *et al.*, 2006). Dans l'hypothalamus, une étude des synapses de la voie rétino-hypothalamique a montré que leur

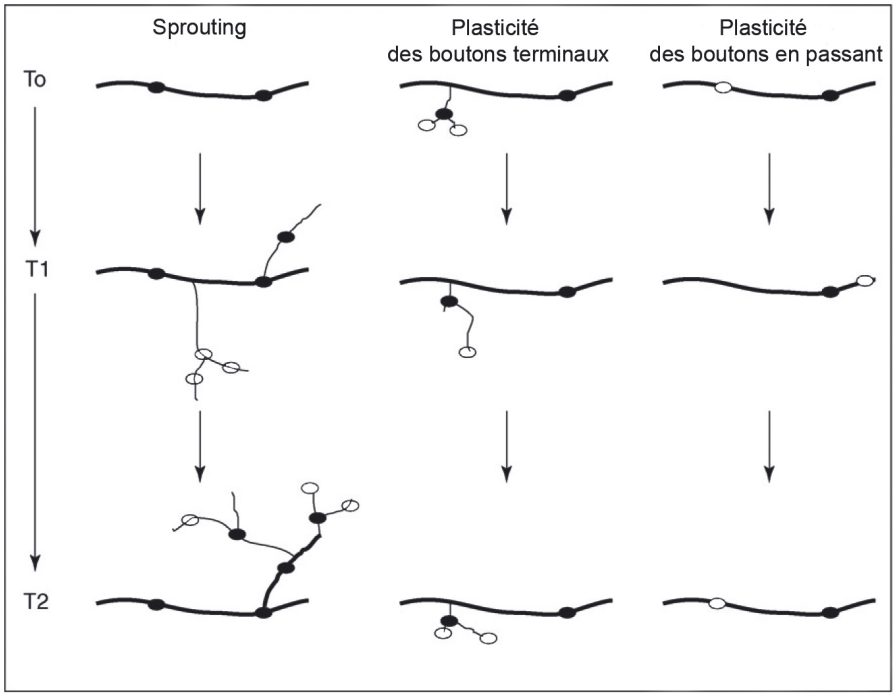

Fig. 1. Mécanismes de plasticité axonale. Les compartiments « dynamiques » de l'axone sont représentés en traits fins et les boutons terminaux également « dynamiques » sont différenciés en blanc. Les segments axonaux sujets à plasticité sont schématisés à trois points successifs dans le temps, séparés de 10 à 15 jours (T0, T1 et T2) (*Reproduit de Gogolla et al., 2007*).

configuration, symétrique ou asymétrique, dépendait de l'environnement lumineux (Güldner *et al.*, 1997).

Au plan moléculaire, il a été souligné que les réorganisations synaptiques peuvent s'accompagner de modifications de l'expression et/ou de la distribution de protéines spécifiques, telles que la synaptophysine (compartiment présynaptique) et la protéine PSD95 (compartiment postsynaptique) (Grillo *et al.*, 2005). Au plan mécanistique, on sait qu'elles peuvent résulter d'un phénomène de « *collateral sprouting* » permettant l'innervation ou la ré-innervation de territoires situés à distance de l'axone initial (jusqu'à quelques dizaines voire centaines de microns). Cependant, les réorganisations peuvent également résulter d'un phénomène plus local permettant soit l'apparition/disparition de boutons « en passant » sur des axones pré-existants soit, dans une zone restreinte à quelques dizaines de microns, un remodelage de boutons terminaux (Gogolla *et al.*, 2007) (figure 1).

Le phénomène de « *sprouting* », typique des étapes développementales, peut être ré-induit chez l'adulte après désafférentation partielle de la cible (Das & Gilbert, 1995 ; Maguire *et al.*, 2000) ou encore, dans le cas des systèmes monoaminergiques, après une lésion axonale neurotoxique (Björklund *et al.*, 1981) qui peut même conduire à une hyperinnervation de certains territoires (Wiklund & Björklund, 1980 ; Frankfurt & Azmitia, 1984). Le deuxième mécanisme, plus local, conduirait à des changements beaucoup moins stables de la circuiterie synaptique (Gogolla *et al.*, 2007). Des travaux en imagerie bi-photonique sur le cortex visuel primaire ont indiqué qu'en fait les boutons appartiendraient à deux sous-populations, l'une faite de boutons « stables », l'autre de boutons « dynamiques » dont le *turnover* serait de 7 % environ par semaine (Stettler *et al.*, 2006). Dans le cortex cérébral et l'hippocampe, l'expérience sensorielle, l'apprentissage spatial ou encore la mémorisation seraient sous-tendus par de tels remodelages synaptiques au sein de microcircuits locaux. Toutefois, s'il est admis qu'il existe un lien étroit entre les réorganisations synaptiques et la plasticité fonctionnelle, notamment au niveau cortical (Fox & Wong, 2005 ; Wilbrecht *et al.*, 2010), les mécanismes mis en jeu restent mal compris. Il reste également à déterminer si la plasticité des circuits synaptiques, telle que celle qui est plus particulièrement observée dans le cortex sensori-moteur (formation de nouvelles épines dendritiques corrélée à la stabilisation de nouvelles synapses), est nécessaire à l'acquisition et/ou au stockage de nouvelles informations.

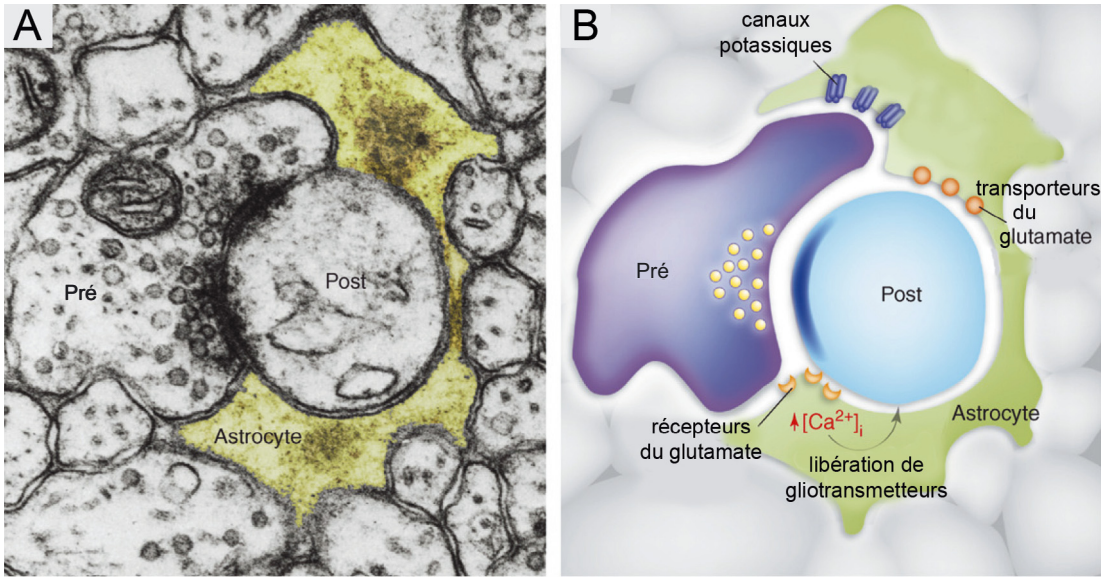

Fig. 2. Synapse tripartite. Le prolongement astrocytaire est le troisième élément actif de la synapse tripartite. (A) Image de microscopie électronique illustrant les éléments présynaptique et post-synaptique entourés par un prolongement astrocytaire, le tout formant la synapse tripartite. (B) Représentation schématique de l'image A où sont indiqués les rôles de l'astrocyte. La présence au niveau de la membrane astrocytaire de canaux potassiques et de transporteurs du glutamate permet respectivement l'élimination des ions potassium et la recapture du glutamate qui s'accumulent au cours de l'activité neuronale. De plus, la libération de neurotransmetteurs par la terminaison présynaptique peut activer les récepteurs métabotropiques de l'astrocyte qui vont induire la libération de calcium des réserves intracellulaires, ce qui *in fine* déclenchera la libération de plusieurs molécules neuroactives (gliotransmetteurs) (*Adapté de Hallassa et al., 2007*).

B - Les astrocytes

Loin de constituer de simples cellules de soutien pour les neurones, les astrocytes sont désormais reconnus comme des acteurs primordiaux dans les processus de régulation de la transmission synaptique (voir par exemple Volterra & Meldolesi, 2005 ; Haydon & Carmignoto, 2006). De fait, la dernière décennie a vu l'émergence du concept de « synapse tripartite » dans lequel les astrocytes, grâce à leurs fins prolongements, interagissent étroitement avec les éléments pré- et post-synaptiques et constituent ainsi des partenaires à part entière de la synapse (figure 2). L'impact des astrocytes sur la communication synaptique résulte non seulement de leur activité métabolique et des informations bidirectionnelles qu'ils échangent avec les éléments neuronaux (Perea *et al.*, 2009), mais aussi de la barrière physique qu'ils peuvent constituer à la diffusion du transmetteur à distance de la fente synaptique (Chounlamountry & Kessler, 2011). Ils sont par ailleurs d'importants régulateurs de la densité des connexions synaptiques puisqu'il a été montré par exemple que leur présence dans des cultures de cellules ganglionnaires rétiniennes augmente le nombre de synapses, ainsi que la maturité et la stabilité de ces synapses (Ullian *et al.*, 2001). Il n'est donc pas étonnant qu'au plan fonctionnel, la plasticité astrocytaire soit un déterminant de la plasticité de la transmission synaptique et qu'au plan structural, elle soit indissociable de la plasticité des connexions synaptiques.

Le fait que les astrocytes soient des éléments spontanément mobiles a été particulièrement bien illustré en imagerie confocale et/ou biphotonique sur des préparations *in vitro* de tronc cérébral et d'hippocampe (Hirrlinger *et al.*, 2004 ; Benediktsson *et al.*, 2005 ; Haber *et al.*, 2006). Leurs capacités de plasticité se traduisent par des modifications réversibles de leurs corps cellulaires et de leurs prolongements. Les mouvements peuvent être très rapides (de l'ordre de la minute) et affecter les prolongements les plus distaux qui tissent un réseau, plus ou moins serré selon les régions et les conditions physiologiques, avec les éléments neuronaux (Theodosis *et al.*, 2008). Compte tenu de son niveau de résolution, la microscopie électronique a apporté une contribution majeure à l'évolution des connaissances sur les relations anatomiques neurones/glie et leur plasticité en permettant d'analyser très finement les variations physiologiques de l'étendue de la couverture astrocytaire des membranes neuronales (pour revue, voir Theodosis *et al.*, 2008). Les travaux sur l'hypothalamus qui seront décrits ci-dessous en ont fourni une illustration éclatante.

Comme décrit plus haut pour les réorganisations synaptiques, la mise en jeu de la plasticité astrocytaire s'accompagne le plus souvent de modifications d'expression de protéines spécifiques. Les variations d'immunoréactivité contre la protéine acide gliofibrillaire (GFAP), spécifique des filaments intermédiaires du cytosquelette des astrocytes, ont ainsi souvent été considérées comme des index fiables de la manifestation d'une plasticité astrocytaire. Néanmoins, si la valeur prédictive de cet index a effectivement été validée dans l'hippocampe et l'hypothalamus (Salm *et al.*, 1985 ; Hawrylak *et al.*, 1998 ; Czeh *et al.*, 2006), il a été souligné que l'expression de la plasticité astrocytaire n'est pas nécessairement associée à des variations quantifiables de l'expression de la GFAP (Becquet *et al.*, 2008). D'autres protéines spécifiques des astrocytes, parmi lesquelles la S100β et les transporteurs gliaux du glutamate, peuvent aussi avoir une expression modifiée au cours de phénomènes de plasticité structurale. Pour les transporteurs gliaux, cela a été bien illustré dans l'hippocampe à la suite d'un stress chronique chez le rat (Reagan *et al.*, 2004) et dans le cortex cérébral après une stimulation des vibrisses chez la souris (Genoud *et al.*, 2006).

Plasticité structurale des systèmes neuroendocriniens

La contribution des travaux sur les systèmes neuroendocriniens à la connaissance des mécanismes de la plasticité structurale et fonctionnelle du système nerveux sera illustrée ici autour de deux grands axes, d'une part l'axe HPH qui participe à la régulation homéostasique de l'équilibre hydrominéral et celle de la parturition et de la lactation, d'autre part l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (axe gonadotrope) qui régule les fonctions de reproduction.

A - Axe hypothalamo-posthypophysaire

L'axe HPH trouve son origine dans les noyaux magnocellulaires supraoptique (NSO) et paraventriculaire (NPV) où sont synthétisées l'ocytocine (OT) et la vasopressine (AVP). Ces deux neurohormones sont ensuite transportées jusqu'aux terminaisons neurosécrétoires de la posthypophyse où elles sont libérées dans la circulation générale (Hatton, 2004). En situation de forte demande physiologique (stimulation osmotique, parturition, lactation), leur sécrétion s'accompagne de remaniements structuraux spectaculaires aussi bien au niveau proximal de l'axe (NSO et NPV) qu'à son niveau distal (posthypophyse).

Réorganisations morphologiques

La plasticité structurale de l'axe HPH se traduit par des réorganisations réversibles de l'environnement glial et synaptique des neurones à OT, ce qui a été démontré à l'échelle de la microscopie électronique par les travaux princeps du groupe de Theodosis (Theodosis & Poulain, 1984). Plusieurs revues décrivent en détail les mécanismes cellulaires de cette plasticité telle que mise en jeu au cours de la lactation ou en situation de déshydratation (voir par exemple Langle *et al.*, 2002 ; Theodosis, 2002). Nous nous limiterons ici aux aspects les plus marquants.

En conditions basales, les neurones à OT du NSO et du NPV sont séparés par de fins feuillets gliaux. En revanche, sous stimulation physiologique (lactation, parturition ou déshydratation), la fréquence des juxtapositions entre neurones (compartiments somatique et dendritique) augmente très significativement du fait d'une rétraction des prolongements astrocytaires de la surface des neurones, ce qui favorise le couplage électrique de ceux-ci et donc leur activation synchrone (figure 3). Il a ainsi été estimé que, dans le NSO, le pourcentage de corps cellulaires ou dendrites en apposition avec d'autres éléments somatiques ou dendritiques passait de 6 % chez la ratte vierge en œstrus à environ 40 % chez la ratte allaitante (Theodosis & Poulain, 1984). Cette plasticité se traduit également par une augmentation du nombre de contacts synaptiques sur les neurones magnocellulaires, et plus particulièrement du nombre de synapses partagées entre deux éléments neuronaux (synapses « doubles »). Ces remaniements synaptiques sont réversibles et concernent largement les synapses GABAergiques mais aussi les synapses glutamatergiques et noradrénergiques (Theodosis *et al.*, 2006a). À ce jour, les relations de causalité entre la rétraction astrocytaire à la surface des neurones à OT et l'augmentation de leur innervation synaptique ne sont pas formellement établies.

Dans la posthypophyse où l'OT et l'AVP sont libérées dans la circulation générale, la plasticité de l'axe HPH sous stimulation physiologique se traduit par une réduction de « l'isolement » des axones neurosécrétoires par les pieds des pituicytes, cellules gliales spécialisées, associée à une rétraction de ceux-ci de la lame basale périvasculaire. Ces mécanismes conduisent à un élargissement de l'interface neurovasculaire, ce qui favorise *in fine* une libération accrue des deux neuropeptides (Hatton, 2004).

L'un des aspects remarquables de ces mécanismes de plasticité structurale est leur cinétique de mise en place puisque les études *in vivo* ont montré qu'ils pouvaient être initiés quelques heures après la stimulation physiologique (parturition ou déshydratation). Bien plus, le développement de modèles *in vitro* (tranches

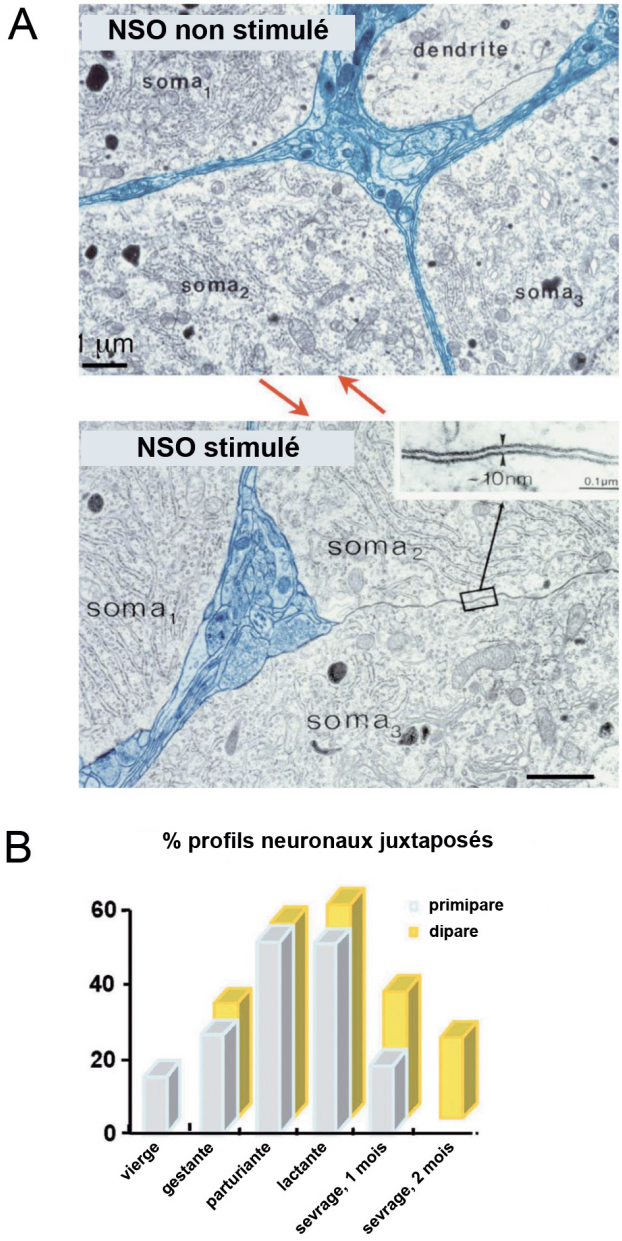

Fig. 3. Plasticité morphologique du noyau supraoptique (NSO). Analyses morphométriques en microscopie électronique chez la ratte à différents stades du cycle de reproduction. (A) Images de microscopie électronique illustrant les variations d'appositions neurono-neuronales selon l'état stimulé (gestation, parturition, lactation) ou non stimulé (ratte vierge). (B) Graphique illustrant le pourcentage de juxtapositions neuronales dans les différentes conditions. Noter que le temps nécessaire pour que le NSO retrouve une configuration non stimulée (ratte vierge) après sevrage dépend du nombre de gestations (primipare *vs* dipare) (*Reproduit de Theodosis et al., 2008*).

hypothalamiques incluant le NSO ou préparations de posthypophyse) a permis de conclure que les remaniements neurono-gliaux peuvent intervenir dans un délai aussi bref qu'une heure après l'induction de la sécrétion peptidique (Luckman & Bicknell, 1990 ; Langle *et al.*, 2003). Ces modèles ont également permis d'aborder plus précisément les mécanismes sous-jacents à cette plasticité.

Acteurs moléculaires et facteurs de régulation

La PSA-NCAM, dont l'expression persiste à l'âge adulte dans les noyaux magnocellulaires et la posthypophyse (Bonfanti *et al.*, 1992 ; Theodosis *et al.*, 1991, 1999) fait partie des facteurs de l'environnement cellulaire dont la présence est requise pour les remaniements structuraux, et cela indépendamment de l'existence (Nothias *et al.*, 1997 ; Soares *et al.*, 2000) ou de l'absence (Theodosis *et al.*, 1991, 1999) de variations physiologiques dans ses niveaux d'expression. Son rôle est donc « permissif », ce qui a été attesté par le fait que l'inactivation enzymatique de la PSA-NCAM dans le NSO à la suite du clivage des groupements PSA par une endosialidase, l'endoneuraminidase N (endoN), empêche les remaniements neurono-gliaux associés à l'allaitement ou à la déshydratation chronique (Theodosis *et al.*, 1999). Il a cependant été souligné qu'elle n'empêche ni la parturition ni la lactation, ni même l'activité électrophysiologique caractéristique des neurones à OT avant l'éjection de lait (Catheline *et al.*, 2006). Les réorganisations plastiques du NSO ne seraient donc pas indispensables à la « réponse » physiologique des noyaux magnocellulaires. Le phénomène de rétraction astrocytaire serait néanmoins nécessaire pour permettre, au travers de ses conséquences sur la recapture du glutamate et de la libération locale de gliotransmetteurs, l'adaptation de la transmission glutamatergique et GABAergique au contexte physiologique (Oliet *et al.*, 2001 ; Piet *et al.*, 2004 ; Panatier *et al.*, 2006).

Il a été souligné qu'outre la PSA-NCAM, d'autres molécules d'adhésion cellulaire, parmi lesquelles la glycoprotéine F3/contactine et les ténascines qui sont exprimées à la surface des axones neurosécrétoires et de la glie, pourraient également jouer un rôle important en tant que facteurs permissifs (Langle *et al.*, 2002 ; Theodosis *et al.*, 2004). Il en est de même pour des protéines du cytosquelette telles que la GFAP astrocytaire, dont l'expression dans le NSO varie parallèlement à la stimulation physiologique (Hawrylak *et al.*, 1999) mais aussi la tubuline ou les protéines associées aux microtubules (MAPs) (Nothias *et al.*, 1996 ; Miyata *et al.*, 1999).

Dans le NSO, un facteur d'induction des mécanismes de plasticité neurono-gliale a été identifié

comme étant l'OT elle-même, libérée de manière paracrine dans le noyau. Cela a été démontré aussi bien *in vivo* après administration intracérébrale d'OT (Theodosis *et al.*, 1986b) qu'*in vitro*, sur tranches d'hypothalamus incluant le NSO, après application du peptide ou d'agonistes ou antagonistes de ses récepteurs (Langle *et al.*, 2003). Toutefois, l'effet inducteur de l'OT nécessite l'action synergique des œstrogènes (Theodosis *et al.*, 1986b ; Montagnese *et al.*, 1990). Plus récemment, l'exploitation du modèle de tranches hypothalamiques a également permis de suggérer que le glutamate, impliqué dans la signalisation bidirectionnelle entre les neurones activés par la stimulation et les astrocytes adjacents, pourrait être un autre acteur essentiel des mécanismes d'induction (Theodosis *et al.*, 2006b).

Dans la posthypophyse où la PSA-NCAM exerce également un rôle permissif sur la plasticité axo-gliale qui accompagne une stimulation osmotique, celle-ci n'est pas inductible par l'OT ou l'AVP mais dépend de mécanismes ß-adrénergiques (Luckman & Bicknell, 1991 ; Monlezun *et al.*, 2005).

B – Axe gonadotrope

La régulation physiologique de la fonction de reproduction est un autre contexte dans lequel se manifeste de façon notable la plasticité structurale de l'hypothalamus neuroendocrine chez les vertébrés. Elle implique l'axe gonadotrope, constitué des neurones à GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) se projetant dans la zone neurovasculaire de l'éminence médiane où le peptide est libéré à destination de ses cibles hypophysaires, les cellules à FSH/LH (*Follicle-Stimulating Hormone/Luteinizing Hormone*) (Charlton, 2008). La plasticité de cet axe a été particulièrement bien mise en évidence pendant la puberté mais aussi, chez l'adulte, au cours du cycle ovarien et au cours de la reproduction saisonnière qui caractérise les espèces photopériodiques (Prévot *et al.*, 2010). La description ci-dessous se limitera aux travaux réalisés chez l'adulte.

Cycle ovarien

Les fluctuations des niveaux circulants des hormones ovariennes au cours du cycle sexuel sont associées à des remaniements structuraux aux deux étages, proximal et distal, de l'axe gonadotrope (Párducz *et al.*, 2006 ; Prévot *et al.*, 2010). La PSA-NCAM, qui reste fortement exprimée à l'âge adulte dans le complexe noyau arqué-éminence médiane, comme précédemment souligné pour l'axe HPH (Bonfanti *et al.,* 1992), et dont l'expression tissulaire est reliée aux fluctuations des stéroïdes ovariens au cours du cycle sexuel (Kaur *et al.*, 2002 ; Parkash et Kaur, 2005), jouerait un rôle permissif dans la mise en jeu de ces réorganisations (García-Segura *et al.*, 1995 ; Hoyk *et al.*, 2001). Toutefois, son importance fonctionnelle dans la physiologie de l'axe gonadotrope reste à établir.

Niveau des corps cellulaires et des dendrites – La distribution anatomique des neurones hypophysiotropes à GnRH est variable selon l'espèce. Chez les rongeurs, elle est diffuse dans l'hypothalamus antérieur mais prédomine dans la région préoptique. Dans cette région, et plus spécifiquement dans le noyau périventriculaire antéroventral (AVPV), a été rapportée une augmentation du nombre de synapses axo-somatiques, et en particulier de celles réalisées avec les neurones exprimant les récepteurs aux œstrogènes, au moment de la transition entre les stades de proœstrus et d'œstrus (Langub *et al.*, 1994). Toutefois, il n'existe pas de preuve formelle que ces remaniements, qui pourraient être associés à une diminution de la couverture astrocytaire des neurones (Cashion *et al.*, 2003 ; Gerhold & Wise, 2006), concernent directement les neurones à GnRH. Des données initiales obtenues chez le singe (Witkin *et al.*, 1991) laissent néanmoins penser que la synaptologie de ces neurones est effectivement affectée et, de plus, dépend des stéroïdes sexuels circulants.

Les connaissances actuelles sur la plasticité de l'hypothalamus neuroendocrine en relation avec la fonction gonadotrope ne se limitent pas aux seules régions contenant les corps cellulaires à GnRH ou leurs terminaisons. On sait en effet que cette plasticité, dépendante des stéroïdes, se manifeste également dans le noyau arqué qui contient plusieurs populations neuronales impliquées dans le contrôle des neurones à GnRH. Il a ainsi été observé que les synapses axo-somatiques du noyau arqué, et plus spécifiquement les synapses GABAergiques inhibitrices, augmentent en nombre entre le matin et l'après-midi du proœstrus (Olmos *et al.*, 1989 ; Párducz *et al.*, 1993). Ces modifications quantitatives, qui ne concernent que les neurones neurosécrétoires se projetant dans l'éminence médiane, et donc à compétence hypophysiotrope (Párducz *et al.*, 2003 ; Csakvari *et al.*, 2008), semblent associées à des variations inverses de la transmission excitatrice sur les épines dendritiques (Csakvari *et al.*, 2007). Il se produit donc dans le noyau arqué, au cours du pic de LH, une déconnexion des synapses inhibitrices associée à une augmentation du nombre des synapses excitatrices, la combinaison des deux phénomènes contribuant à l'augmentation de l'excitabilité neuronale (Párducz *et al.*, 2002).

Il est vraisemblable que les astrocytes contribuent activement aux remodelages synaptiques du noyau arqué, dans la mesure où se produit une augmentation concomitante et réversible de la couverture astrocytaire des neurones (García-Segura *et al.*, 1994) (figure 4). Il a par ailleurs été démontré que l'étendue de la couverture gliale des neurones à GnRH est modulée par l'horloge circadienne dont dépend la

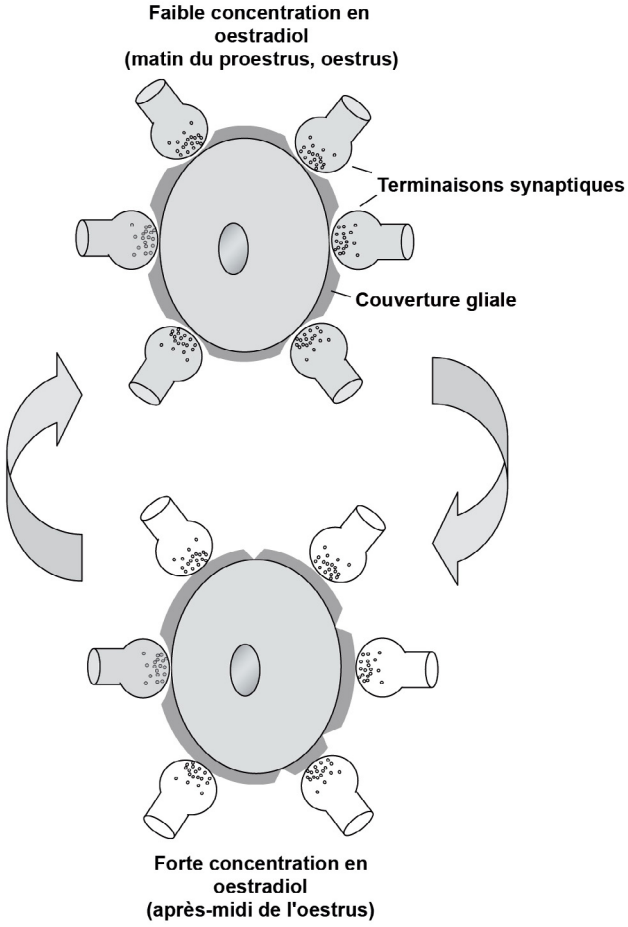

Fig. 4. Remaniements neurono-gliaux dans le noyau arqué au cours du cycle sexuel. Au cours du cycle ovarien, les variations des taux plasmatiques d'oestradiol entraînent des remaniements de la couverture des corps cellulaires neuronaux par des prolongements astrocytaires qui s'accompagnent de modifications du nombre de synapses axo-somatiques (*Adapté de García-Segura et al., 2008*).

précision temporelle du pic de LH (Chappell *et al.*, 2009). Cela indique que les informations temporelles en provenance de l'horloge interne (voir ci-dessous) parviennent à l'axe gonadotrope non seulement *via* un contrôle synaptique de l'activité des neurones à GnRH mais aussi, de manière indirecte, *via* une modulation de la dynamique astrocytaire autour de ces neurones (Cashion *et al.*, 2003 ; Gerhold & Wise, 2006). Les réorganisations gliales pourraient également concerner la région dite « péri-suprachiasmatique », potentiellement importante dans le couplage entre l'horloge et l'axe gonadotrope (Fernandez-Galaz *et al.*, 1999).

Depuis une étude princeps de Matsumoto & Arai (1979) sur une préparation de noyau arqué isolé, de nombreux travaux ont établi le rôle inducteur des œstrogènes dans la plasticité structurale de l'hypothalamus neuroendocrine, contrairement à celui de la progestérone dont l'action serait plutôt permissive (Pérez *et al.*, 1993 ; García-Segura *et al.*, 1994 ; Párducz *et al.*, 2006). Chez le singe, il a été observé que l'œstradiol a des effets à la fois sur les astrocytes et l'innervation des neurones à GnRH de l'aire préoptique et de l'hypothalamus médiobasal et sur la densité en épines dendritiques du noyau ventromédian (Witkin *et al.*, 1991 ; Naftolin *et al.*, 1993 ; Calizo & Flanagan-Cato, 2000). Chez la ratte, les réorganisations synaptiques induites par l'œstradiol et impliquant les afférences GABAergiques sont observées non seulement dans le noyau arqué mais aussi dans l'AVPV où elles ne concernent que les synapses réalisées avec des neurones équipés de récepteurs aux oestrogènes, et plus sélectivement l'isoforme β. De plus, les effets de l'œstradiol dans l'AVPV se traduisent par une augmentation du nombre des synapses GABAergiques, c'est-à-dire par des modifications inverses de celles observées dans le noyau arqué (Kurunczi *et al.*, 2009).

Niveau des terminaisons neurosécrétoires – La zone neurovasculaire de l'éminence médiane où convergent les efférences des neurones à GnRH est également sujette à une importante restructuration au moment du pic préovulatoire de LH. Trois partenaires sont impliqués de manière interactive dans ces remaniements : les cellules endothéliales vasculaires, les axones neurosécrétoires et les tanycytes, cellules gliales bipolaires différenciées dont les pieds isolent ces derniers de l'espace périvasculaire (Prévot *et al.*, 2010). Les observations ont ainsi montré que les pieds tanycytaires se rétractaient, « libérant » ainsi les axones neurosécrétoires de leurs mailles, et ont suggéré que cette plasticité tanycytaire était associée à une croissance axonale vers la lame basale limitant l'espace périvasculaire. Ces mouvements, concomitants d'un remodelage de la lame basale, se traduisent par une augmentation de la surface de contact neurohémale propice à une libération accrue du peptide dans le système porte hypophysaire (Prévot *et al.*, 1999).

Les travaux sur les mécanismes sous-jacents à ces remaniements spectaculaires ont mis en évidence un partenariat étroit entre les astrocytes, les tanycytes et les cellules endothéliales des capillaires fenêtrés (de Seranno *et al.*, 2004). Ils ont conduit à proposer un schéma fonctionnel dans lequel interagissent d'une part le monoxyde d'azote (NO), facteur diffusible libéré par les cellules endothéliales, et les facteurs neurotrophiques TGFα et TGFβ1 (*transforming growth factor*) produits par les astrocytes et les tanycytes, et impliquant d'autre part la synthèse de prostaglandine E2 et l'activité de métalloprotéases (Prévot et al., 2010). L'un des facteurs clés des mécanismes mis en jeu par les tanycytes pour favoriser la libération préovulatoire de GnRH serait l'activation, par le TGFα, de la signalisation liée à leurs récepteurs erbB1

(Prévot *et al.*, 2003). Quant à la croissance axonale vers la lame basale périvasculaire, elle mettrait en jeu un mécanisme impliquant un membre de la famille de molécules connues pour leur rôle dans la migration des neurones à GnRH au cours de l'embryogénèse, la sémaphorine 3A (Prévot *et al.*, 2010).

Cycle saisonnier de la reproduction

La plasticité des circuits neuroendocriniens contrôlant la sécrétion de GnRH contribue également aux mécanismes de la reproduction saisonnière chez les espèces photopériodiques (Lehman *et al.*, 2010). Chez ces animaux, la reprise de l'activité sexuelle au moment de l'année le plus propice à la survie de la descendance à venir nécessite l'arrêt de l'inhibition exercée par l'œstradiol sur la sécrétion pulsatile de GnRH dans l'éminence médiane, et au final sur celle de la LH hypophysaire (Karsch *et al.*, 1993). Il a été établi chez la brebis que cette levée d'inhibition s'accompagne d'une augmentation très significative de la densité d'innervation synaptique des neurones à GnRH de l'aire préoptique, associée à une diminution de l'étendue de la couverture astrocytaire de ces neurones (Xiong *et al.*, 1997). Ces réorganisations synaptiques, également observées dans l'hypothalamus médiobasal, constituent un support morphologique à des modifications prévisibles de la « balance » entre contrôles excitateurs et inhibiteurs des neurones à GnRH au cours de la reproduction saisonnière (Smith *et al.*, 2008 ; Sergeeva & Jansen, 2009). Au site de libération de l'hormone (éminence médiane), l'éventualité de mécanismes saisonniers de plasticité semblables à ceux décrits au cours du cycle ovarien (voir ci-dessus) n'a toutefois pas été explorée.

Plusieurs catégories de synapses sont concernés par les remaniements saisonniers impliquant les neurones à GnRH, parmi lesquelles les synapses à kisspeptine issues d'afférences du noyau arqué et dont le rôle est central dans la stimulation de l'axe gonadotrope (Smith *et al.*, 2008 ; Navarro & Tena-Sempere, 2011). Un autre médiateur clé dans la régulation de la reproduction saisonnière est la dopamine, produite par un groupe de neurones de l'aire rétrochiasmatique (groupe A-15) impliqués dans le rétrocontrôle négatif exercé par l'œstradiol en période de repos sexuel (anœstrus). Ces neurones font également l'objet d'une plasticité qui se manifeste, chez la brebis, par des modifications à la fois de leur arborisation dendritique et de leur innervation glutamatergique lors des transitions annuelles entre périodes de repos et d'activité sexuelle. Le passage en anœstrus, qui nécessite l'augmentation de l'activité des neurones A-15, est ainsi associé à une augmentation de la densité des synapses excitatrices glutamatergiques sur ces neurones (Adams *et al.*, 2006 ; Singh *et al.*, 2009 ; Lehman *et al.*, 2010). Selon les conceptions actuelles, l'inhibition dopaminergique de la sécrétion pulsatile de GnRH au cours de l'anœstrus impliquerait un relais par les neurones à kisspeptine du noyau arqué (Lehman *et al.*, 2010).

En résumé, tout indique que le déclenchement de la reproduction saisonnière chez les espèces photopériodiques repose sur une réorganisation complexe des circuits neuroendocriniens sous-jacents au rétrocontrôle négatif des neurones à GnRH par l'œstradiol et impliquant notamment les systèmes à dopamine et à kisspeptine. Les mécanismes mis en jeu ne sont pas élucidés mais différents acteurs moléculaires et régulateurs ont été identifiés. On sait ainsi que les variations saisonnières de l'activité des neurones à GnRH chez la brebis sont corrélées à des variations notables de l'étendue de leur « couverture PSA-NCAM » (Viguié *et al.*, 2001 ; Franceschini *et al.*, 2010 ; Chalivoix *et al.*, 2010). Toutefois, même si les données expérimentales établissent d'étroites corrélations, il reste que le lien fonctionnel reliant les fluctuations de la PSA-NCAM, les réorganisations morphologiques et l'activité sécrétoire des neurones à GnRH au cours du cycle saisonnier de la reproduction reste encore obscur.

Il a par ailleurs été souligné que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle permissif dans l'expression de la plasticité saisonnière des circuits neuroendocriniens, au moins celle des circuits impliquant les neurones dopaminergiques A-15 (Adams *et al.*, 2006 ; Lehman *et al.*, 2010). Cette observation va de pair avec le rôle connu de ces hormones, conjointement avec la mélatonine véhiculant l'information sur la longueur du jour et donc sur la succession des saisons, dans le contrôle de la reproduction chez les espèces photopériodiques. Les données récentes du groupe de Lehman (cf. Lehman *et al.*, 2010) indiquent que les effets régulateurs des hormones thyroïdiennes sur les mécanismes de plasticité impliquant les neurones A-15 mettraient en jeu les neurotrophines NGF (*nerve growth factor*) et BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) et leurs récepteurs respectifs TrkA et TrkB.

Plasticité structurale de l'horloge circadienne

Les données relatives au fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope soulignent implicitement que la précision temporelle des régulations hormonales est cruciale dans les régulations homéostasiques, et notamment pour la préservation de l'espèce. Tout indique que cette précision est également sous-tendue par des mécanismes de plasticité propres à la composante centrale de l'horloge circadienne. Celle-ci, localisée dans le noyau suprachiasmatique de

l'hypothalamus antérieur (NSC), orchestre le fonctionnement rythmique des axes neuroendocriniens après intégration des variables de l'environnement, au premier rang desquelles les informations photiques acheminées par la voie rétino-hypothalamique.

A - Réorganisations morphologiques du noyau suprachiasmatique au cours du cycle jour/nuit

Les travaux de notre groupe ont formellement démontré que le NSC, cible majeure des afférences rétiniennes hypothalamiques (Morin & Allen, 2006), fait l'objet de remaniements ultrastructuraux de son réseau neurono-glial au cours du cycle jour/nuit (Becquet *et al.*, 2008). Cette plasticité pourrait jouer un rôle important dans « l'entraînement » photique, mécanisme par lequel l'horloge s'adapte au cycle solaire journalier en transformant la rythmicité « circadienne » en une rythmicité « nycthémérale » (Girardet *et al.*, 2010a). Sa mise en évidence a suivi les données princeps de Lavialle et Servière (1993) indiquant, chez le hamster, des mouvements journaliers de rétraction et de déploiement des prolongements astrocytaires.

C'est à l'échelle de la microscopie électronique que nous avons pu confirmer chez le rat cette dynamique astrocytaire (Becquet *et al.*, 2008). Celle-ci se traduit par des modifications opposées de l'étendue de la couverture gliale des deux principaux phénotypes neuronaux du NSC, les neurones synthétisant le peptide intestinal vasoactif (VIP) qui constituent des sites d'intégration majeurs des signaux photiques, et les neurones synthétisant l'AVP qui sont d'autres voies de sortie essentielles pour la distribution des messages circadiens vers les autres structures cérébrales. Comparativement à la période nocturne, la période diurne est ainsi caractérisée par une couverture astrocytaire plus faible des neurones à VIP et plus forte des neurones à AVP. Ces remaniements gliaux s'accompagnent de réorganisations synaptiques qui conduisent, le jour, à une augmentation de la densité d'innervation des neurones à VIP dans la zone d'intégration des messages photiques (partie ventrale du NSC), sans modification de l'innervation synaptique des neurones à AVP. Les synapses glutamatergiques, qui incluent la composante rétinienne, participent à ces réorganisations mais d'autres types synaptiques y contribuent également, parmi lesquels vraisemblablement les synapses GABAergiques axo-somatiques (Girardet *et al.*, 2010a, 2010b).

On sait que le fonctionnement cohérent de l'horloge circadienne repose sur l'organisation du NSC en un réseau neurono-glial composé de multiples oscillateurs cellulaires autonomes capables de rythmer individuellement selon leurs propres caractéristiques (Hastings & Herzog, 2004 ; Welsh *et al.*, 2010). Le codage de l'information photique serait ainsi inscrit dans la distribution des relations de phase mutuelles établies entre les différents oscillateurs cellulaires du NSC (Meijer *et al.*, 2010). Les capacités singulières de plasticité du réseau joueraient alors un rôle majeur dans l'ajustement de ces relations de phase et donc, dans la synchronisation intercellulaire du noyau aux conditions de l'environnement (Welsh *et al.*, 2010 ; Girardet *et al.*, 2010a). Dans ce schéma fonctionnel, les neurones à VIP, cibles des remodelages synaptiques du NSC, occuperaient une place centrale puisque l'on sait que le VIP, libéré de manière rythmique sur des cibles distantes du NSC mais aussi localement dans le noyau, joue un rôle majeur à la fois dans la distribution des informations photiques et dans la synchronisation des oscillateurs cellulaires (Maywood *et al.*, 2006). Par son rythme nycthéméral de libération, le VIP pourrait donc être localement l'un des acteurs primordiaux de la régulation de la plasticité neurono-gliale du NSC, voire l'un des facteurs inducteurs.

B – Acteurs moléculaires et mécanismes de régulation

La lumière semble être le premier régulateur de la plasticité du NSC. Le premier élément à l'appui de cette hypothèse repose sur le fait que les remaniements synaptiques ont été identifiés sur les neurones à VIP, principales cibles des afférences photiques, et non sur les neurones à AVP. De plus, nous avons montré que l'expression de la GFAP dans le NSC est soumise à une régulation rythmique qui n'est décelable que dans la partie ventrale du noyau où se projettent massivement les afférences rétiniennes, soit dans la zone d'intégration des messages photiques, et que celle-ci est strictement nycthémérale chez le rat, c'est-à-dire dépendante du synchroniseur photique (Girardet *et al.*, 2010a).

Les données relatives aux autres régulateurs connus de la plasticité structurale du système nerveux ont apporté d'autres arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle les remaniements morphologiques du NSC pourraient sous-tendre la remise à l'heure journalière de l'horloge. Parmi ces régulateurs, la PSA-NCAM et le BDNF sont produits de manière abondante et rythmique dans le NSC où leur implication dans la synchronisation photique de l'horloge est établie (Liang *et al.*, 1998, 2000 ; Glass *et al.*, 2000). Compte tenu de ses effets sur l'adhérence cellulaire, la PSA-NCAM pourrait être impliquée dans le fonctionnement de l'horloge en permettant des ajustements rapides du couplage intercellulaire entre les différents oscillateurs unitaires du NSC (Glass *et al.*, 2003 ; Prosser *et al.*, 2003). Concernant le BDNF, nous disposons de données très récentes montrant que l'inactivation de la signalisation associée à son récepteur TrkB empêche

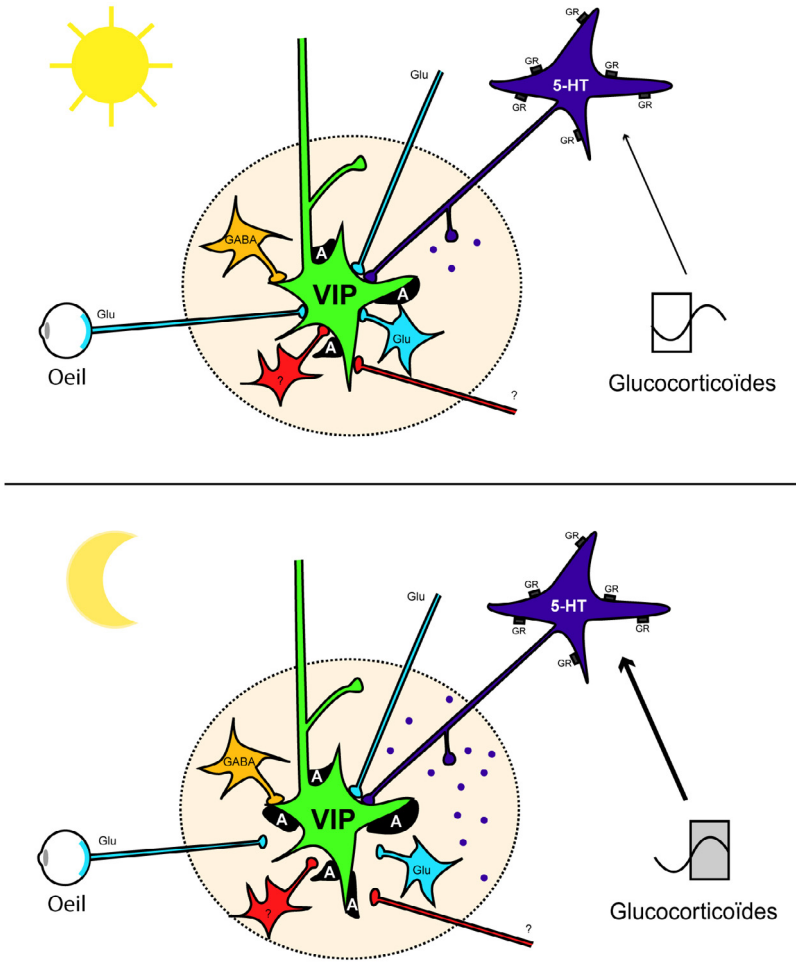

Fig. 5. Plasticité structurale affectant les neurones à VIP du noyau suprachiasmatique au cours du cycle jour/nuit. La couverture astrocytaire (A) des neurones à VIP varie entre le jour et la nuit. Les mêmes neurones sont également concernés par des remaniements synaptiques auxquels participent des terminaisons glutamatergiques (Glu) ainsi que des terminaisons non glutamatergiques. Parmi celles-ci, les terminaisons GABAergiques, au moins au niveau dendritique, ne contribuent pas aux remaniements synaptiques sur les neurones à VIP. Les fluctuations journalières des glucocorticoïdes circulants moduleraient ces remaniements *via* l'innervation sérotoninergique (5-HT) issue des noyaux du raphé riches en récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) (*Reproduit de Girardet et al., 2010a*).

les remaniements gliaux journaliers à la surface des neurones à VIP (Girardet *et al.*, 2011). L'implication du BDNF dans la synchronisation photique du NSC pourrait ainsi passer par une régulation de la plasticité structurale du noyau au travers d'une interaction avec la PSA-NCAM, comme cela a été montré à d'autres niveaux centraux où la PSA-NCAM potentialise les effets du BDNF (Muller *et al.*, 2000). Le messager intercellulaire NO, qui contribue à la diffusion du message photique dans l'ensemble du réseau des oscillateurs du NSC (Plano *et al.*, 2010), pourrait également contribuer aux mécanismes de régulation de la plasticité structurale du noyau, comme cela a été montré dans l'éminence médiane (de Seranno *et al.*, 2004, voir plus haut).

Au laboratoire, l'analyse des effets des glucocorticoïdes circulants sur le fonctionnement de l'horloge (Sage *et al.*, 2004) et sur l'expression de la GFAP et de la PSA-NCAM dans le NSC (Maurel *et al.*, 2000 ; Becquet *et al.*, 2008 ; Girardet *et al.*, 2010a) a permis de développer le concept selon lequel les fluctuations journalières de ces hormones, en tant que « sortie » endocrine de l'horloge, constitueraient des messages temporels capables de rétroagir sur celle-ci en y modulant les mécanismes de plasticité (figure 5). On sait aujourd'hui que ces effets des glucocorticoïdes sur le NSC sont indirects et impliquent un relais sérotoninergique dans les noyaux du raphé (Sage *et al.*, 2004 ; Malek *et al.*, 2007), ce qui est cohérent avec d'autres données relatives

aux interactions 5-HT/GFAP et 5-HT/PSA-NCAM (Glass & Chen, 1999 ; Brezun & Daszuta, 1999). Il est également établi que d'autres hormones stéroïdiennes gonadiques participent à la modulation de la synchronisation photique, ce qui pourrait également impliquer une mise en jeu de la plasticité structurale du NSC (Karatsoreos *et al.*, 2011).

Conclusions

Les exemples que nous avons développés illustrent la richesse et la subtilité des mécanismes mis en jeu par l'hypothalamus pour adapter la configuration de ses circuits neuronaux aux nécessités des régulations endocriniennes. Ils montrent notamment comment les composantes neuronale et gliale du système nerveux collaborent étroitement pour atteindre cet objectif, et cela en interagissant aussi avec les cellules de l'endothélium vasculaire dans les régions neurohémales. D'autres travaux réalisés dans le contexte des régulations neuroendocriniennes, mais non évoqués dans cette revue, témoignent également des remarquables capacités d'adaptation anatomique de l'hypothalamus. On peut citer à ce propos les données relatives aux remaniements qui accompagnent la réponse adaptative de l'organisme au stress (Miklós & Kovács., 2002 ; Herman *et al.*, 2008 ; Flak *et al.*, 2009), et qui ne se limitent pas à la seule sphère hypothalamique (McEwen, 2008), ou encore, bien que plus parcellaires, celles faisant état de réorganisations synaptiques associées à la régulation de la balance énergétique (Pinto *et al.*, 2004).

Les données dans leur ensemble montrent ainsi que le potentiel de plasticité du système nerveux adulte fait partie de l'arsenal dont dispose l'organisme pour élaborer des stratégies d'adaptation physiologique. Elles mettent par ailleurs l'accent sur le fait que la cinétique de mise en place des mécanismes peut s'adapter à la rapidité avec laquelle, dans certaines circonstances, les circuits neuronaux d'un territoire donné vont devoir se réorganiser pour répondre efficacement à la demande physiologique. Les remaniements synaptiques journaliers décrits au sein de la composante centrale de l'horloge circadienne en sont une bonne illustration. La plasticité de l'axe gonadotrope est également remarquable de ce point de vue car, même si l'on ne dispose que d'informations très limitées sur le décours temporel des remodelages synaptiques qui accompagnent les différentes phases du cycle sexuel (García-Segura *et al.*, 2008), on sait que l'échelle de temps qui caractérise ces remaniements s'exprime sur une base horaire plutôt que journalière (Párducz *et al.*, 2006). Cela rejoint les conclusions, issues de l'étude de différents modèles, selon lesquelles la formation et la déconnexion de synapses excitatrices et inhibitrices dans le SNC pourraient intervenir en quelques heures, voire en quelques minutes (Friedman *et al.*, 2000 ; Rao & Lévi, 2000 ; Alsina *et al.*, 2001 ; Párducz *et al.*, 2006 ; Theodosis *et al.*, 2006a). Dans l'hypothalamus, une étude récente est particulièrement intéressante à cet égard puisqu'elle montre que les synapses afférentes aux neurones du noyau arqué porteurs de récepteurs à la somatostatine font l'objet de remaniements qui suivent le rythme ultradien, d'une période de 3,3 h, de la sécrétion de l'hormone de croissance (Stroh *et al.*, 2009).

La mise en place de phénomènes réversibles de plasticité neurono-gliale, ajustés au contexte physiologique et vraisemblablement coordonnés dans différentes structures centrales, suppose des mécanismes très complexes dont l'élucidation passera nécessairement par une meilleure compréhension des acteurs moléculaires mis en jeu, de leurs interactions et de leur régulation aux différents étapes du processus, depuis la phase d'initiation jusqu'au retour aux conditions basales. Les travaux les plus récents sur les mécanismes moléculaires associés à la plasticité structurale et fonctionnelle de l'axe gonadotrope laissent penser que l'hypothalamus neuroendocrine restera un terrain d'investigation privilégié dans le domaine (Prévot *et al.*, 2010 ; Ojeda *et al.*, 2010).

Cet article est basé sur la thèse de Doctorat de l'Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine de Marseille, soutenue par Clémence Girardet le 21 juin 2010.

Références

Adams V.L., Goodman R.L., Salm A.K., Coolen L.M., Karsch F.J., Lehman M.N., Morphological plasticity in the neural circuitry responsible for seasonal breeding in the ewe. *Endocrinology*, 2006, 147, 4843–4851.

Alsina B., Vu T., Cohen-Cory S., Visualizing synapse formation in arborizing optic axons *in vivo*: dynamics and modulation by BDNF. *Nat Neurosci*, 2001, 4, 1093–1101.

Alvarez V.A., Sabatini B.L., Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30, 79–97.

Bailey C.H., Kandel E.R., Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*, 1993, 55, 397–426.

Becquet D., Girardet C., Guillaumond F., François-Bellan A., Bosler O., Ultrastructural plasticity in the rat suprachiasmatic nucleus. Possible involvement in clock entrainment. *Glia*, 2008, 56, 294–305.

Benediktsson A.M., Schachtele S.J., Green S.H., Dailey M.E., Ballistic labeling and dynamic imaging of astrocytes in organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci Methods*, 2005, 141, 41–53.

Björklund A., Wiklund L., Descarries L., Regeneration and plasticity of central serotoninergic neurons: a review. *J Physiol (Paris)*, 1981, 77, 247–255.

Bonfanti L., PSA-NCAM in mammalian structural plasticity and neurogenesis. *Prog Neurobiol*, 2006, 80, 129–164.

Bonfanti L., Olive S., Poulain D.A., Theodosis D.T., Mapping of the distribution of polysialylated neural cell adhesion molecule throughout the central nervous system of the adult rat: an immunohistochemical study. *Neuroscience*, 1992, 49, 419–436.

Brezun J.M., Daszuta A., Serotonin depletion in the adult rat produces differential changes in highly polysialylated form of neural cell adhesion molecule and tenascin-C immunoreactivity. *J Neurosci Res*, 1999, 55, 54–70.

Calizo L.H., Flanagan-Cato L.M., Estrogen selectively regulates spine density within the dendritic arbor of rat ventromedial hypothalamic neurons. *J Neurosci*, 2000, 20, 1589–1596.

Cashion A.B., Smith M.J., Wise P.M., The morphometry of astrocytes in the rostral preoptic area exhibits a diurnal rhythm on prœstrus: relationship to the luteinizing hormone surge and effects of age. *Endocrinology*, 2003, 144, 274–280.

Catheline G., Touquet B., Lombard M., Poulain D.A., Theodosis D.T., A study of the role of neuroglial remodeling in the oxytocin system at lactation. *Neuroscience*, 2006, 137, 309–316.

Chalivoix S., Malpaux B., Dufourny L., Relationship between polysialylated neural cell adhesion molecule and beta-endorphin– or gonadotropin releasing hormone-containing neurons during activation of the gonadotrope axis in short day length in the ewe. *Neuroscience*, 2010, 169, 1326–1336.

Chappell P.E., Goodall C.P., Tonsfeldt K.J., White R.S., Bredeweg E., Latham K.L., Modulation of gonadotrophin-releasing hormone secretion by an endogenous circadian clock. *J Neuroendocrinol*, 2009, 21, 339–345.

Charlton H., Hypothalamic control of anterior pituitary function: a history. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20, 641–646.

Chounlamountry K., Kessler J., The ultrastructure of perisynaptic glia in the nucleus tractus solitarii of the adult rat: Comparison between single synapses and multisynaptic arrangements. *Glia*, 2011, 59, 655–663.

Cornell-Bell A.H., Thomas P.G., Smith S.J., The excitatory neurotransmitter glutamate causes filopodia formation in cultured hippocampal astrocytes. *Glia*, 1990, 3, 322–334.

Csakvari E., Hoyk Z., Gyenes A., Garcia-Ovejero D., García-Segura L.M., Párducz A., Fluctuation of synapse density in the arcuate nucleus during the estrous cycle. *Neuroscience*, 2007, 144, 1288–1292.

Csakvari E., Kurunczi A., Hoyk Z., Gyenes A., Naftolin F., Párducz A., Estradiol-induced synaptic remodelling of tyrosine hydroxylase immunopositive neurons in the rat arcuate nucleus. *Endocrinology*, 2008, 149, 4137–4141.

Czeh B., Simon M., Schmelting B., Hiemke C., Fuchs E., Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 31, 1616–1626.

Das A., Gilbert C.D., Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex. *Nature*, 1995, 375, 780–784.

De Roo M., Klauser P., Garcia P.M., Poglia L., Muller D., Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res*, 2008, 169, 199–207.

de Seranno S., Estrella C., Loyens A., Cornea A., Ojeda S.R., Beauvillain J., Prévot V., Vascular endothelial cells promote acute plasticity in ependymoglial cells of the neuroendocrine brain. *J Neurosci*, 2004, 24, 10353–10363.

Desmond N.L., Levy W.B., Changes in the numerical density of synaptic contacts with long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 1986, 253, 466–475.

Donohue H.S., Gabbott P.L.A., Davies H.A., Rodríguez J.J., Cordero M.I., Sandi C., Medvedev N.I., Popov V.I., Colyer F.M., Peddie C.J., Stewart M.G., Chronic restraint stress induces changes in synapse morphology in *stratum lacunosum-moleculare* CA1 rat hippocampus: a stereological and three-dimensional ultrastructural study. *Neuroscience*, 2006, 140, 597–606.

El Majdoubi M., Poulain D.A., Theodosis D.T., Lactation-induced plasticity in the supraoptic nucleus augments axodendritic and axosomatic GABAergic and glutamatergic synapses: an ultrastructural analysis using the disector method. *Neuroscience*, 1997, 80, 1137–1147.

Fernandez-Galaz M.C., Martinez Muñoz R., Villanua M.A., García-Segura L.M., Diurnal oscillation in glial fibrillary acidic protein in a perisuprachiasmatic area and its relationship to the luteinizing hormone surge in the female rat. *Neuroendocrinology*, 1999, 70, 368–376.

Flak J.N., Ostrander M.M., Tasker J.G., Herman J.P., Chronic stress-induced neurotransmitter plasticity in the PVN. *J Comp Neurol*, 2009, 517, 156–165.

Fox K., Wong R.O.L., A comparison of experience-dependent plasticity in the visual and somatosensory systems. *Neuron*, 2005, 48, 465–477.

Franceschini I., Desroziers E., Caraty A., Duittoz A., The intimate relationship of gonadotropin-releasing hormone neurons with the polysialylated neural cell adhesion molecule revisited across development and adult plasticity. *Eur J Neurosci*, 2010, 32, 2031–2041.

Frankfurt M., Azmitia E., Regeneration of serotonergic fibers in the rat hypothalamus following unilateral 5,7-dihydroxytryptamine injection. *Brain Res*, 1984, 298, 273–282.

Friedman H.V., Bresler T., Garner C.C., Ziv N.E., Assembly of new individual excitatory synapses: time course and temporal order of synaptic molecule recruitment. *Neuron*, 2000, 27, 57–69.

García-Segura L.M., Luquín S., Párducz A., Naftolin F., Gonadal hormone regulation of glial fibrillary acidic protein immunoreactivity and glial ultrastructure in the rat neuroendocrine hypothalamus. *Glia*, 1994, 10, 59–69.

García-Segura L.M., Cañas B., Párducz A., Rougon G., Theodosis D., Naftolin F., Torres-Aleman I., Estradiol promotion of changes in the morphology of astroglia growing in culture depends on the expression of polysialic acid of neural membranes. *Glia*, 1995, 13, 209–216.

García-Segura L.M., Lorenz B., DonCarlos L.L., The role of glia in the hypothalamus: implications for gonadal steroid feedback and reproductive neuroendocrine output. *Reproduction*, 2008, 135, 419–29.

Geinisman Y., Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. *Cereb Cortex*, 2000, 10, 952–962.

Geinisman Y., de Toledo-Morrell L., Morrell F., Induction of long-term potentiation is associated with an increase in the number of axospinous synapses with segmented postsynaptic densities. *Brain Res*, 1991, 566, 77–88.

Genoud C., Quairiaux C., Steiner P., Hirling H., Welker E., Knott G.W., Plasticity of astrocytic coverage and glutamate transporter expression in adult mouse cortex. *PLoS Biol*, 2006, 4, e343.

Gerhold L.M., Wise P.M., Vasoactive intestinal polypeptide regulates dynamic changes in astrocyte morphometry: impact on gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 2006, 147, 2197–2202.

Girardet C., Becquet D., Blanchard M., François-Bellan A., Bosler O., Neuroglial and synaptic rearrangements associated with photic entrainment of the circadian clock in the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci*, 2010a, 32, 2133–2142.

Girardet C., Blanchard M., Ferracci G., Lévêque C., Moreno M., François-Bellan A., Becquet D., Bosler O., Daily changes in synaptic innervation of VIP neurons in the rat suprachiasmatic nucleus: contribution of glutamatergic afferents. *Eur J Neurosci*, 2010b, 31, 359–370.

Girardet C., Lebrun B., Cabirol-Pol MJ., Tardivel C., Trouslard J., François-Bellan AM., Becquet D., Bosler O., Implication du BDNF dans la plasticité structurale du noyau suprachiasmatique. *37e colloque de la Société de Neuroendocrinologie,* 2011.

Glass J.D., Chen L., Serotonergic modulation of astrocytic activity in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 1999, 94, 1253–1259.

Glass J.D., Shen H., Fedorkova L., Chen L., Tomasiewicz H., Watanabe M., Polysialylated neural cell adhesion molecule modulates photic signaling in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett*, 2000, 280, 207–210.

Glass J.D., Watanabe M., Fedorkova L., Shen H., Ungers G., Rutishauser U., Dynamic regulation of polysialylated neural cell adhesion molecule in the suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 2003, 117, 203–211.

Gogolla N., Galimberti I., Caroni P., Structural plasticity of axon terminals in the adult. *Curr Opin Neurobiol*, 2007, 17, 516–24.

Gould E., How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8, 481–488.

Grillo C.A., Piroli G.G., Wood G.E., Reznikov L.R., McEwen B.S., Reagan L.P., Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 2005, 136, 477–486.

Güldner F.H., Bahar E., Young C.A., Ingham C.A., Structural plasticity of optic synapses in the rat suprachiasmatic nucleus: adaptation to long-term influence of light and darkness. *Cell Tissue Res*, 1997, 287, 43–60.

Haber M., Zhou L., Murai K.K., Cooperative astrocyte and dendritic spine dynamics at hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci*, 2006, 26, 8881–8891.

Halassa M.M., Fellin T., Takano H., Dong J., Haydon P.G., Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. *J Neurosci*, 2007, 27, 6473–6477.

Hansson E., Johansson B.B., Westergren I., Rönnbäck L., Glutamate-induced swelling of single astroglial cells in primary culture. *Neuroscience*, 1994, 63, 1057–1066.

Hastings M.H., Herzog E.D., Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms*, 2004, 19, 400–413.

Hatton G.I., Dynamic neuronal-glial interactions: an overview 20 years later. *Peptides*, 2004, 25, 403–11.

Hatton G.I., Walters J.K., Induced multiple nucleoli, nucleolar margination, and cell size changes in supraoptic neurons during dehydration and rehydration in the rat. *Brain Res*, 1973, 59, 137–154.

Hawrylak N., Fleming J.C., Salm A.K., Dehydration and rehydration selectively and reversibly alter glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the rat

supraoptic nucleus and subjacent glial limitans. *Glia*, 1998, 22, 260–271.

Hawrylak N., Boone D., Salm A.K., The surface density of glial fibrillary acidic protein immunopositive astrocytic processes in the rat supraoptic nucleus is reversibly altered by dehydration and rehydration. *Neurosci Lett*, 1999, 277, 57–60.

Haydon P.G., Carmignoto G., Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev*, 2006, 86, 1009–1031.

Herman J.P., Flak J., Jankord R., Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Prog Brain Res*, 2008, 170, 353–364.

Hirrlinger J., Hülsmann S., Kirchhoff F., Astroglial processes show spontaneous motility at active synaptic terminals in situ. *Eur J Neurosci*, 2004, 20, 2235–2239.

Hofer S.B., Mrsic-Flogel T.D., Bonhoeffer T., Hübener M., Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. *Nature*, 2009, 457, 313–317.

Holtmaat A.J.G.D., Trachtenberg J.T., Wilbrecht L., Shepherd G.M., Zhang X., Knott G.W., Svoboda K., Transient and persistent dendritic spines in the neocortex *in vivo*. *Neuron*, 2005, 45, 279–291.

Hoyk Z., Párducz A., Theodosis D.T., The highly sialylated isoform of the neural cell adhesion molecule is required for estradiol-induced morphological synaptic plasticity in the adult arcuate nucleus. *Eur J Neurosci*, 2001, 13, 649–656.

Karatsoreos I.N., Butler M.P., Lesauter J., Silver R., Androgens modulate structure and function of the suprachiasmatic nucleus brain clock. *Endocrinology*, 2011, 152, 1970–1978.

Karsch F.J., Dahl G.E., Evans N.P., Manning J.M., Mayfield K.P., Moenter S.M., Foster D.L., Seasonal changes in gonadotropin-releasing hormone secretion in the ewe: alteration in response to the negative feedback action of estradiol. *Biol Reprod*, 1993, 49, 1377.

Kaur G., Heera P.K., Srivastava L.K., Neuroendocrine plasticity in GnRH release during rat estrous cycle: correlation with molecular markers of synaptic remodeling. *Brain Res*, 2002, 954, 21–31.

Kurunczi A., Hoyk Z., Csakvari E., Gyenes A., Párducz A., 17β-estradiol-induced remodeling of GABAergic axo-somatic synapses on estrogen receptor expressing neurons in the anteroventral periventricular nucleus of adult female rats. *Neuroscience*, 2009, 158, 553–557.

Langle S.L., Poulain D.A., Theodosis D.T., Neuronal-glial remodeling: a structural basis for neuronal-glial interactions in the adult hypothalamus. *J Physiol* (*Paris*), 2002, 96, 169–175.

Langle S.L., Poulain D.A., Theodosis D.T., Induction of rapid, activity-dependent neuronal-glial remodelling in the adult rat hypothalamus in vitro. *Eur J Neurosci*, 2003, 18, 206–214.

Langub M.C., Maley B.E., Watson R.E., Estrous cycle-associated axosomatic synaptic plasticity upon estrogen receptive neurons in the rat preoptic area. *Brain Res*, 1994, 641, 303–310.

Lavialle M., Servière J., Circadian fluctuations in GFAP distribution in the Syrian hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport*, 1993, 4, 1243–1246.

Lehman M.N., Ladha Z., Coolen L.M., Hileman S.M., Connors J.M., Goodman R.L., Neuronal plasticity and seasonal reproduction in sheep. *Eur J Neurosci*, 2010, 32, 2152–2164.

Leuner B., Gould E., Structural plasticity and hippocampal function. *Annu Rev Psychol*, 2010, 61, 111–140, C1–3.

Liang F.Q., Walline R., Earnest D.J., Circadian rhythm of brain-derived neurotrophic factor in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett*, 1998, 242, 89–92.

Liang F.Q., Allen G., Earnest D., Role of brain-derived neurotrophic factor in the circadian regulation of the suprachiasmatic pacemaker by light. *J Neurosci*, 2000, 20, 2978–2987.

Luckman S.M., Bicknell R.J., Morphological plasticity that occurs in the neurohypophysis following activation of the magnocellular neurosecretory system can be mimicked *in vitro* by β-adrenergic stimulation. *Neuroscience*, 1990, 39, 701–709.

Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S., Good C.D., Ashburner J., Frackowiak R.S., Frith C.D., Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 4398–4403.

Malek Z.S., Sage D., Pevet P., Raison S., Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity. *Endocrinology*, 2007, 148, 5165–5172.

Matsumoto A., Arai Y., Synaptogenic effect of estrogen on the hypothalamic arcuate nucleus of the adult female rat. *Cell Tissue Res*, 1979, 198, 427–433.

Matus A., Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science*, 2000, 290, 754–758.

Maurel D., Sage D., Mekaouche M., Bosler O., Glucocorticoids up-regulate the expression of glial fibrillary acidic protein in the rat suprachiasmatic nucleus. *Glia*, 2000, 29, 212–221.

Maywood E.S., Reddy A.B., Wong G.K.Y., O'Neill J.S., O'Brien J.A., McMahon D.G., Harmar A.J., Okamura H., Hastings M.H., Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Curr Biol*, 2006, 16, 599–605.

McEwen B.S., Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583, 174–185.

Meijer J.H., Michel S., Vanderleest H.T., Rohling J.H.T., Daily and seasonal adaptation of the circadian clock requires plasticity of the SCN neuronal network. *Eur J Neurosci*, 2010, 32, 2143–2151.

Migaud M., Batailler M., Segura S., Duittoz A., Franceschini I., Pillon D., Emerging new sites for adult neurogenesis in the mammalian brain: a comparative study between the hypothalamus and the classical neurogenic zones. *Eur J Neurosci*, 2010, 32, 2042–2052.

Miklós I.H., Kovács K.J., GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy. *Neuroscience*, 2002, 113, 581–592.

Miyata S., Itoh T., Matsushima O., Nakashima T., Kiyohara T., Not only osmotic stress but also repeated restraint stress causes structural plasticity in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus. *Brain Res Bull*, 1994, 33, 669–675.

Miyata S., Furuya K., Nakai S., Bun H., Kiyohara T., Morphological plasticity and rearrangement of cytoskeletons in pituicytes cultured from adult rat neurohypophysis. *Neurosci Res*, 1999, 33, 299–306.

Monlezun S., Ouali S., Poulain D.A., Theodosis D.T., Polysialic acid is required for active phases of morphological plasticity of neurosecretory axons and their glia. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29, 516–524.

Montagnese C., Poulain D.A., Theodosis D.T., Influence of ovarian steroids on the ultrastructural plasticity of the adult rat supraoptic nucleus induced by central administration of oxytocin. *J Neuroendocrinol*, 1990, 2, 225–231.

Morin L.P., Allen C.N., The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*, 2006, 51, 1–60.

Morris J.F., Dyball R.E., A quantitative study of the ultrastructural changes in the hypothalamo-neurohypophysial system during and after experimentally induced hypersecretion. *Cell Tissue Res*, 1974, 149, 525–535.

Muller D., Djebbara-Hannas Z., Jourdain P., Vutskits L., Durbec P., Rougon G., Kiss J.Z., Brain-derived neurotrophic factor restores long-term potentiation in polysialic acid-neural cell adhesion molecule-deficient hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 4315–4320.

Naftolin F., Leranth C., Perez J., García-Segura L.M., Estrogen induces synaptic plasticity in adult primate neurons. *Neuroendocrinology*, 1993, 57, 935–939.

Navarro V.M., Tena-Sempere M., Kisspeptins and the neuroendocrine control of reproduction. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3, 267–275.

Nothias F., Fischer I., Murray M., Mirman S., Vincent J.D., Expression of a phosphorylated isoform of MAP1B is maintained in adult central nervous system areas that retain capacity for structural plasticity. *J Comp Neurol*, 1996, 368, 317–334.

Nothias F., Vernier P., von Boxberg Y., Mirman S., Vincent J.D., Modulation of NCAM polysialylation is associated with morphofunctional modifications in the hypothalamo-neurohypophysial system during lactation. *Eur J Neurosci*, 1997, 9, 1553–1565.

Ojeda S.R., Lomniczi A., Sandau U., Contribution of glial-neuronal interactions to the neuroendocrine control of female puberty. *Eur J Neurosci*, 2010, 32, 2003–2010.

Oliet S.H., Piet R., Poulain D.A., Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. *Science*, 2001, 292, 923–926.

Olmos G., Naftolin F., Perez J., Tranque P.A., García-Segura L.M., Synaptic remodeling in the rat arcuate nucleus during the estrous cycle. *Neuroscience*, 1989, 32, 663–667.

Panatier A., Theodosis D.T., Mothet J., Touquet B., Pollegioni L., Poulain D.A., Oliet S.H.R., Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell*, 2006, 125, 775–784.

Párducz A., Perez J., García-Segura L.M., Estradiol induces plasticity of GABAergic synapses in the hypothalamus. *Neuroscience*, 1993, 53, 395–401.

Párducz A., Hoyk Z., Kis Z., García-Segura L.M., Hormonal enhancement of neuronal firing is linked to structural remodelling of excitatory and inhibitory synapses. *Eur J Neurosci*, 2002, 16, 665–670.

Párducz A., Zsarnovszky A., Naftolin F., Horvath T.L., Estradiol affects axo-somatic contacts of neuroendocrine cells in the arcuate nucleus of adult rats. *Neuroscience*, 2003, 117, 791–794.

Párducz A., Hajszan T., Maclusky N.J., Hoyk Z., Csakvari E., Kurunczi A., Prange-Kiel J., Leranth C., Synaptic remodeling induced by gonadal hormones: neuronal plasticity as a mediator of neuroendocrine and behavioral responses to steroids. *Neuroscience*, 2006, 138, 977–985.

Parkash J., Kaur G., Neuronal-glial plasticity in gonadotropin-releasing hormone release in adult female rats: role of the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule. *J Endocrinol*, 2005, 186, 397–409.

Perea G., Navarrete M., Araque A., Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci*, 2009, 32, 421–431.

Pérez J., Luquín S., Naftolin F., García-Segura L.M., The role of estradiol and progesterone in phased synaptic remodelling of the rat arcuate nucleus. *Brain Res*, 1993, 608, 38–44.

Piet R., Vargová L., Syková E., Poulain D.A., Oliet S.H.R., Physiological contribution of the astrocytic

environment of neurons to intersynaptic crosstalk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 2151–2155.

Pinto S., Roseberry A.G., Liu H., Diano S., Shanabrough M., Cai X., Friedman J.M., Horvath T.L., Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science*, 2004, 304, 110–115.

Plano S.A., Golombek D.A., Chiesa J.J., Circadian entrainment to light-dark cycles involves extracellular nitric oxide communication within the suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci*, 2010, 31, 876–882.

Prévot V., Plasticity of neuroendocrine systems. *Eur J Neurosci*, 2010, 32, 1987–1988.

Prévot V., Croix D., Bouret S., Dutoit S., Tramu G., Stefano G.B., Beauvillain J.C., Definitive evidence for the existence of morphological plasticity in the external zone of the median eminence during the rat estrous cycle: implication of neuro-glio-endothelial interactions in gonadotropin-releasing hormone release. *Neuroscience*, 1999, 94, 809–819.

Prévot V., Hanchate N.K., Bellefontaine N., Sharif A., Parkash J., Estrella C., Allet C., de Seranno S., Campagne C., de Tassigny X.D., Baroncini M., Function-related structural plasticity of the GnRH system: a role for neuronal-glial-endothelial interactions. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31, 241–258.

Prosser R.A., Rutishauser U., Ungers G., Fedorkova L., Glass J.D., Intrinsic role of polysialylated neural cell adhesion molecule in photic phase resetting of the Mammalian circadian clock. *J Neurosci*, 2003, 23, 652–658.

Ramon y Cajal S., Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Maloine, Paris, 1909, 1911.

Rao A., Lévi S., Birth of a synapse: not such long labor. *Neuron*, 2000, 27, 3–5.

Reagan L.P., Rosell D.R., Wood G.E., Spedding M., Muñoz C., Rothstein J., McEwen B.S., Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 2179–2184.

Sage D., Ganem J., Guillaumond F., Laforge-Anglade G., François-Bellan A., Bosler O., Becquet D., Influence of the corticosterone rhythm on photic entrainment of locomotor activity in rats. *J Biol Rhythms*, 2004, 19, 144–156.

Salm A.K., Smithson K.G., Hatton G.I., Lactation-associated redistribution of the glial fibrillary acidic protein within the supraoptic nucleus. An immunocytochemical study. *Cell Tissue Res*, 1985, 242, 9–15.

Sergeeva A., Jansen H.T., Neuroanatomical plasticity in the gonadotropin-releasing hormone system of the ewe: seasonal variation in glutamatergic and gamma-aminobutyric acidergic afferents. *J Comp Neurol*, 2009, 515, 615–628.

Singh S.R., Hileman S.M., Connors J.M., McManus C.J., Coolen L.M., Lehman M.N., Goodman R.L., Estradiol negative feedback regulation by glutamatergic afferents to A15 dopaminergic neurons: variation with season. *Endocrinology*, 2009, 150, 4663–4671.

Smith J.T., Coolen L.M., Kriegsfeld L.J., Sari I.P., Jaafarzadehshirazi M.R., Maltby M., Bateman K., Goodman R.L., Tilbrook A.J., Ubuka T., Bentley G.E., Clarke I.J., Lehman M.N., Variation in kisspeptin and RFamide-related peptide (RFRP) expression and terminal connections to gonadotropin-releasing hormone neurons in the brain: a novel medium for seasonal breeding in the sheep. *Endocrinology*, 2008, 149, 5770–5782.

Soares S., von Boxberg Y., Ravaille-Véron M., Vincent J.D., Nothias F., Morphofunctional plasticity in the adult hypothalamus induces regulation of polysialic acid-neural cell adhesion molecule through changing activity and expression levels of polysialyltransferases. *J Neurosci*, 2000, 20, 2551–2557.

Stern J.E., Armstrong W.E., Reorganization of the dendritic trees of oxytocin and vasopressin neurons of the rat supraoptic nucleus during lactation. *J Neurosci*, 1998, 18, 841–853.

Stettler D.D., Yamahachi H., Li W., Denk W., Gilbert C.D., Axons and synaptic boutons are highly dynamic in adult visual cortex. *Neuron*, 2006, 49, 877–887.

Stewart M.G., Medvedev N.I., Popov V.I., Schoepfer R., Davies H.A., Murphy K., Dallérac G.M., Kraev I.V., Rodríguez J.J., Chemically induced long-term potentiation increases the number of perforated and complex postsynaptic densities but does not alter dendritic spine volume in CA1 of adult mouse hippocampal slices. *Eur J Neurosci*, 2005, 21, 3368–3378.

Stroh T., van Schouwenburg M.R., Beaudet A., Tannenbaum G.S., Subcellular dynamics of somatostatin receptor subtype 1 in the rat arcuate nucleus: receptor localization and synaptic connectivity vary in parallel with the ultradian rhythm of growth hormone secretion. *J Neurosci*, 2009, 29, 8198–8205.

Sunanda Rao M.S., Raju T.R., Effect of chronic restraint stress on dendritic spines and excrescences of hippocampal CA3 pyramidal neurons: a quantitative study. *Brain Res*, 1995, 694, 312–317.

Theodosis D.T., Oxytocin-secreting neurons: A physiological model of morphological neuronal and glial plasticity in the adult hypothalamus. *Front Neuroendocrinol*, 2002, 23, 101–35.

Theodosis D.T., Poulain D.A., Evidence that oxytocin-secreting neurones are involved in the ultrastructural reorganisation of the rat supraoptic nucleus apparent at lactation. *Cell Tissue Res*, 1984, 235, 217–219.

Theodosis D.T., Poulain D.A., Vincent J.D., Possible morphological bases for synchronisation of neuronal

firing in the rat supraoptic nucleus during lactation. *Neuroscience*, 1981, 6, 919–929.

Theodosis D.T., Chapman D.B., Montagnese C., Poulain D.A., Morris J.F., Structural plasticity in the hypothalamic supraoptic nucleus at lactation affects oxytocin-, but not vasopressin-secreting neurones. *Neuroscience*, 1986a, 17, 661–678.

Theodosis D.T., Montagnese C., Rodriguez F., Vincent J.D., Poulain D.A., Oxytocin induces morphological plasticity in the adult hypothalamo-neurohypophysial system. *Nature*, 1986b, 322, 738–740.

Theodosis D.T., Rougon G., Poulain D.A., Retention of embryonic features by an adult neuronal system capable of plasticity: polysialylated neural cell adhesion molecule in the hypothalamo-neurohypophysial system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88, 5494–5498.

Theodosis D.T., Bonhomme R., Vitiello S., Rougon G., Poulain D.A., Cell surface expression of polysialic acid on NCAM is a prerequisite for activity-dependent morphological neuronal and glial plasticity. *J Neurosci*, 1999, 19, 10228–10236.

Theodosis D.T., Piet R., Poulain D.A., Oliet S.H., Neuronal, glial and synaptic remodeling in the adult hypothalamus: functional consequences and role of cell surface and extracellular matrix adhesion molecules. *Neurochem Internatl*, 2004, 45, 491–501.

Theodosis D.T., Trailin A., Poulain D.A., Remodeling of astrocytes, a prerequisite for synapse turnover in the adult brain? Insights from the oxytocin system of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006a, 290, R1175–82.

Theodosis D.T., Koksma J., Trailin A., Langle S.L., Piet R., Lodder J.C., Timmerman J., Mansvelder H., Poulain D.A., Oliet S.H.R., Brussaard A.B., Oxytocin and estrogen promote rapid formation of functional GABA synapses in the adult supraoptic nucleus. *Mol Cell Neurosci*, 2006b, 31, 785–794.

Theodosis D.T., Poulain D.A., Oliet S.H.R., Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions. *Physiol Rev*, 2008, 88, 983–1008.

Trachtenberg J.T., Chen B.E., Knott G.W., Feng G., Sanes J.R., Welker E., Svoboda K., Long-term *in vivo* imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*, 2002, 420, 788–794.

Tweedle C.D., Hatton G.I., Ultrastructural comparisons of neurons of supraoptic and circularis nuclei in normal and dehydrated rats. *Brain Res. Bull*, 1976, 1, 103–121.

Ullian E.M., Sapperstein S.K., Christopherson K.S., Barres B.A., Control of synapse number by glia. *Science*, 2001, 291, 657–661.

Viguié C., Jansen H.T., Glass J.D., Watanabe M., Billings H.J., Coolen L., Lehman M.N., Karsch F.J., Potential for polysialylated form of neural cell adhesion molecule-mediated neuroplasticity within the gonadotropin-releasing hormone neurosecretory system of the ewe. *Endocrinology*, 2001, 142, 1317–1324.

Volterra A., Meldolesi J., Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6, 626–640.

Watanabe Y., Gould E., McEwen B.S., Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res*, 1992, 588, 341–345.

Welsh D.K., Takahashi J.S., Kay S.A., Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72, 551–577.

Wiklund L., Björklund A., Mechanisms of regrowth in the bulbospinal serotonin system following 5,6-dihydroxytryptamine induced axotomy. II. Fluorescence histochemical observations. *Brain Res*, 1980, 191, 109–127.

Wilbrecht L., Holtmaat A., Wright N., Fox K., Svoboda K., Structural plasticity underlies experience-dependent functional plasticity of cortical circuits. *J Neurosci*, 2010, 30, 4927–4932.

Witkin J.W., Ferin M., Popilskis S.J., Silverman A.J., Effects of gonadal steroids on the ultrastructure of GnRH neurons in the rhesus monkey: synaptic input and glial apposition. *Endocrinology*, 1991, 129, 1083–1092.

Xiong J.J., Karsch F.J., Lehman M.N., Evidence for seasonal plasticity in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system of the ewe: changes in synaptic inputs onto GnRH neurons. *Endocrinology*, 1997, 138, 1240–1250.