

DEVELOP

S. Porges apporte aujourd'hui une contribution très importante au renouvellement de l'approche psychosomatique en pédiatrie grâce à son approche psychophysiologique. Il montre que l'état de stress et que la vulnérabilité aux facteurs de stress sont étroitement reflétés par le degré du tonus vagal sur le cœur. Grâce à une technique nouvelle qu'il a mise au point, le degré du tonus vagal cardiaque peut être mesuré à partir de l'évaluation de l'arythmie sinusale d'origine respiratoire. Outre-Atlantique, des dizaines de centres mettent déjà à profit cet apport technique nouveau pour optimiser les approches thérapeutiques en pédiatrie en tenant compte de la vulnérabilité individuelle des patients aux facteurs de stress. S. Stoléro

Le tonus vagal : indicateur du stress et de la vulnérabilité au stress chez l'enfant

Pr Stephen W. Porges, Institute for Child Study, department of Human Development, University of Maryland, College Park, Maryland, USA
Traduit de l'anglais par le Dr P.H. Schuhler et S. Stoléro

Ce travail propose que le tonus vagal soit considéré comme un nouvel indice physiologique de stress et de vulnérabilité au stress, ayant des applications en pédiatrie. Nous décrivons, pour définir le stress, un modèle centré sur le rôle du système nerveux parasympathique, en particulier sur celui du nerf vague. Un tel mécanisme souligne l'importance de la branche du nerf vague provenant du noyau ambigu. Ce noyau joue un rôle important dans la coordination de la succion, de la déglutition et de la respiration, de même que dans la ré-

gulation du rythme cardiaque et de la vocalisation en réponse au stress. La mesure du tonus vagal cardiaque est une technique de mesure standardisée comportant des paramètres statistiques comparables d'un sujet à l'autre tout au long de leur croissance. Nous proposons la mesure du tonus vagal comme méthode de mesure du stress et de la vulnérabilité au stress. La technique n'est pas invasive et mesure l'impact du stress survenant au cours de traitements cliniques chez l'enfant, en identifiant les sujets particulièrement vulnérables au stress.

Les gestes pédiatriques habituels sont souvent facteurs de stress et responsables de périodes d'instabilité physiologique et comportementale. Mais, soumis à des gestes apparemment identiques, les réponses

diffèrent d'un enfant à l'autre. Certains enfants présentent des périodes d'instabilité prolongée, alors que d'autres se rééquilibrent rapidement et semblent pratiquement insensibles au stress inhérent au traitement.

Bien que les pédiatres soient préoccupés par la vulnérabilité potentielle de certains enfants face à des facteurs de stress, il n'existe pas d'approche standard permettant à la fois d'évaluer l'importance du stress et

DEVELOPPEMENT

de mesurer la vulnérabilité de l'enfant à celui-ci.

Chez le jeune nourrisson, les fragilités physiologiques associées à des facteurs de risque médicaux (petit poids de naissance, détresse fœtale ou hypoxie néonatale...) sont considérés comme des indices permettant de prédire les difficultés ultérieures (telles que retard mental et perturbations de la coordination motrice, de l'apprentissage, de l'attention soutenue et de la socialisation). Néanmoins, les mécanismes physiologiques favorisant ou freinant la survenue de telles difficultés de développement n'ont jamais été clairement établis. On comprend mal pourquoi deux enfants confrontés aux mêmes facteurs de risque à la naissance ou pendant les premiers mois ont des devenir différents. Des vagues affirmations sur l'interaction complexe entre le nourrisson et l'environnement du post-partum sont souvent avancés en lieu et place d'explication. Dans la littérature portant sur le développement de l'enfant, le rôle du système nerveux dans la régulation des réponses au stress a peu retenu l'attention. Cet article met en évidence le rôle déterminant du système nerveux autonome de l'enfant pour répondre correctement aux facteurs de stress tant sur le plan physiologique que comportemental.

La recherche sur le stress chez l'adulte a été souvent centrée sur la description d'événements considérés comme facteurs de stress (décès du conjoint, perte de l'emploi etc.) et non sur le retentissement physiologique de tels événements. Chez l'adulte et les grands enfants, l'interrogatoire clinique permet la description verbale des événements générateurs de stress. Chez les enfants plus jeunes, en particulier à la période pré-verbale, l'évaluation du stress est plus difficile et dépend de la capacité du pédiatre à interpréter des signes cliniques de réactivité physio-

logique et comportementale. Chez les jeunes enfants, le stress se manifeste souvent par des troubles du comportement (rythme veille-sommeil irrégulier, difficultés d'adaptation sociale, longues périodes de cris, irritabilité globale) et par la perturbation des processus physiologiques permettant l'homéostasie (troubles de la digestion et de l'élimination et autres perturbations autonomes). Ainsi, à la différence de l'adulte qui peut s'exprimer et chez qui le stress est essentiellement conçu comme un phénomène psychologique avec une incidence physiologique possible, chez le jeune enfant, le stress est surtout conçu comme un phénomène physiologique.

Chez l'enfant, la recherche sur les réactions de stress a porté sur l'évaluation de comportements (par exemple les pleurs et les modifications de la mimique) et de modifications physiologiques (par exemple le rythme cardiaque, la pression artérielle, l'ACTH et le cortisol) en réponse à des gestes présumés douloureux. Ces gestes agressifs peuvent être circoncision [1], ponction lombaire [2], cathétérisme cardiaque [3], prélèvement au talon [4], ou inoculation [5].

On suppose que des mesures physiologiques globales reflétant l'activité cardiovasculaire et celle de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien seront sensibles aux facteurs de stress. On a rarement étudié la façon dont de tels systèmes traduisent le stress ou la vulnérabilité à celui-ci.

Bien qu'il y ait des différences individuelles dans la vulnérabilité à des actes médicaux identiques, les définitions habituelles du stress portent soit sur la cause médicale du stress, soit sur les modifications globales, comportementales ou physiologiques à ce stress. On ne tient pas compte du mécanisme neurophysiologique ni des spécificités individuelles de la réponse à un tel stress.

Cet article part du principe que les mécanismes neurophysiologiques augmentent ou freinent la réactivité à des événements générateurs de stress d'où une réponse physiologique d'amplitude variable. Ainsi, le stress est défini fonctionnellement. Cette approche permet aux cliniciens d'être attentifs à la vulnérabilité de tel ou telenfant aux gestes générateurs de stress.

Ce modèle physiologique met en évidence le rôle important du tronc cérébral (en particulier des noyaux) dans la régulation de la réactivité physiologique et comportementale au stress. Une méthode d'appréciation chez un individu donné de la réponse et de la vulnérabilité au stress y est exposée. Cette méthode repose sur la possibilité de mesurer avec précision les stimulations issues d'une des branches du nerf vague impliquée dans la régulation chronotrope du cœur. La régulation du rythme cardiaque par le tronc cérébral via le nerf vague est proposée dans notre modèle comme inidcation de l'homéostasie. Les gestes médicaux responsables de stress (et de rupture de l'homéostasie) devraient donc entraîner une dépression du tonus vagal. Un tonus vagal déprimé de façon chronique devrait donc révéler un état clinique d'homéostasie perturbée et de vulnérabilité neurophysiologique au stress.

Stress : perturbation du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome permet de réguler le milieu intérieur afin de maintenir l'homéostasie. Ce système nerveux autonome est composé des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Originaires du tronc cérébral, ils permettent le contrôle d'organes tels que les yeux, les glandes lacrymales, les glandes salivaires, les glandes sudo-

riparés, les vaisseaux sanguins, le cœur, le larynx, la trachée, les bronches, les poumons, l'estomac, les glandes surrénales, les reins, le pancréas, l'intestin, la vessie et les organes génitaux externes. D'une façon générale, le système parasymphatique a en charge la croissance et l'anabolisme pour répondre aux exigences de l'environnement. A l'inverse, le système sympathique augmente le catabolisme. Lorsqu'un organe est innervé à la fois par le système sympathique et parasymphatique, les deux systèmes sont activés de manière réciproque (l'activation d'un système entraîne la dépression de l'autre). Ainsi, le système sympathique dilate la pupille, accélère le cœur, inhibe le péristaltisme intestinal et contracte les sphincters vésical et rectal. Le système parasymphatique contracte la pupille, ralentit le cœur, augmente le péristaltisme intestinal et relâche les sphincters vésical et rectal. Dans certains cas, les systèmes sympathique et parasymphatique sont activés en même temps (ex. excitation sexuelle) ou freinés au même moment (ex. anesthésie). De plus, il y a des cas où seulement une partie d'un système ou de l'autre est activée ou freinée, point sur lequel nous reviendrons en parlant des noyaux du tronc cérébral d'où naissent les branches du nerf vague. Nous allons d'abord étudier les généralités sur le système nerveux autonome.

Le système parasymphatique a en charge les activités anaboliques en rapport avec la conservation et la restauration de l'énergie somatique et l'état de repos des organes vitaux. Comme le dit Cannon [6] : «Un aperçu sur ces différentes fonctions montre d'abord qu'elles servent à l'auto-conservation : en rétrécissant la pupille, elles protègent la rétine d'une lumière excessive ; en ralentissant le cœur, elles donnent au muscle cardiaque de longues périodes de repos et de récupération ;

en favorisant la sécrétion de salive et de suc gastrique ainsi qu'en fournissant au muscle l'énergie voulue pour la motricité du tube digestif, elles permettant une digestion et une absorption adaptées grâce auxquelles les nutriments générateurs d'énergie sont incorporés et stockés. Ce système permet donc de renforcer l'organisme et de constituer des réserves utiles en cas de besoin et de stress.» La stimulation du système nerveux sympathique prépare le sujet à l'intense action musculaire que nécessitent la protection et la défense en réponse aux stime environnementaux. Le système nerveux sympathique mobilise rapidement les réserves corporelles existantes. Les pupilles se dilatent, le rythme et la contractilité cardiaques croissent, les vaisseaux sanguins se contractent, la pression artérielle augmente. Le sang est drainé du réservoir intestinal vers les zones à alimenter et transporte l'oxygène aux muscles squelettiques, aux poumons, au cœur et au cerveau. La sécrétion des sucs alimentaires et le péristaltisme sont inhibés, les sphincters urinaire et rectal contractés.

Lorsque les systèmes nerveux sympathique et parasymphatique sont activés de manière réciproque, leurs réponses sont coordonnées de manière à réguler le milieu intérieur face aux exigences internes et environnementales. Le système nerveux parasymphatique répond essentiellement aux stimulations interoceptives, lorsque survient un changement dans l'environnement interne du corps, par l'intermédiaire des fibres d'afférence viscérale (bien que des zones telles que l'amygdale ou des centres plus élevés puissent intervenir). Le système nerveux sympathique répond surtout aux stimulations extéroceptives par l'intermédiaire des fibres afférentes somatiques, en réponse aux changements d'environnement extérieur.

Le système nerveux parasymphatique

facilite la digestion et conserve l'énergie grâce au ralentissement cardiaque. En l'absence de stimulations externes (variations de la température ambiante, bruits, douleur, agents pyrogènes), le système nerveux parasymphatique permet le fonctionnement viscéral optimum.

A l'inverse, en augmentant le métabolisme en réponse aux stimulations externes, le système nerveux sympathique permet d'améliorer les relations de l'organisme avec son environnement. Ainsi, les variations de la température ambiante, les bruits, la douleur, les agents pyrogènes diminuent le tonus parasymphatique, et augmentent l'activité sympathique.

La conception d'un système nerveux autonome composé de deux parties permettant la régulation physiologique en réponse aux stimulations internes et externes correspond parfaitement aux écrits de Claude Bernard. Claude Bernard [7] a émis l'idée que le système nerveux doit répondre «à un environnement externe dans lequel l'organisme est placé et à un environnement interne dans lequel baignent les tissus». En accord avec cette description fonctionnelle du système nerveux autonome, Gelhorn [8] a défini le système nerveux parasymphatique comme étant trophotrope (destiné à la croissance et à la récupération) alors que le système nerveux sympathique est ergotrope (voué au travail).

Les premiers chercheurs ont défini le système nerveux autonome comme assurant seulement la motricité viscérale [9]. Cette définition limitée ne prend pas en compte la complexité des afférents viscéraux du système nerveux autonome pour surveiller et réguler les fonctions viscérales. Ainsi, comme l'écrit Hess [10], le rôle du système nerveux autonome est beaucoup plus celui d'un système nerveux viscéral qu'un système végétatif ou automatique. C'est parce que le système nerveux autonome est un système comprenant à la fois

des neurones centraux et périphériques que la mesure de l'activité viscérale périphérique donne accès aux structures cérébrales responsables de la régulation viscérale.

Bien que le système nerveux autonome soit souvent considéré comme un système moteur contrôlant les organes viscéraux, la plupart des neurones de ce système sont afférents. Les fibres afférentes accompagnent en effet la plupart des fibres efférentes et représentent la voie afférente des réflexes viscéraux. Le système nerveux autonome est donc un système nerveux complexe composé à la fois de fibres périphériques afférentes et efférentes, ainsi que de structures nerveuses centrales. Pour maintenir les fonctions vitales face au stress, les fibres afférentes du système nerveux autonome jouent un rôle considérable. L'effet rétroactif en provenance des organes permet la régulation du système parasympathique, alors qu'il a peu d'effet sur le tonus sympathique. Ainsi, la distension de l'estomac ou la stimulation des barorécepteurs entraînent une augmentation réflexe du tonus parasympathique. L'effet rétroactif provenant des organes sensoriels donne une réponse inverse. La réponse du système nerveux autonome à des stimuli externes tels que la nociception ou l'attention produit une baisse du tonus parasympathique. Il ne se produit une élévation complémentaire du tonus sympathique que si le stimulus est d'intensité ou de durée élevées ou associé à des conditions nociceptives ou de stimulation intense. En réponse aux exigences métaboliques, les deux branches du système nerveux autonome fonctionnent souvent de façon synergique pour donner une réponse cardiovasculaire maxima. Ainsi, pendant l'exercice, on observe une diminution progressive du tonus parasympathique, avec une augmentation parallèle du tonus sympathique. Comme nous l'avons dit, il est des

circonstances exceptionnelles où la réponse du système nerveux autonome comporte une double inhibition ou une double activation.

On ne peut définir le système nerveux autonome comme étant uniquement un système de réponse en attente des stimulations en provenance de l'environnement externe. Il fonctionne de façon permanente, en réponse aux afférences viscérales, pour maintenir l'homéostasie et la stabilité physiologique. Ce processus de régulation est surtout assuré par le système parasympathique. Mais, des états pathologiques peuvent perturber cette régulation. Ainsi certaines maladies (comme l'hypertension) sont caractérisées par une baisse du tonus parasympathique avec, une stimulation sympathique compensatoire. D'autres états pathologiques, comme le diabète, sont caractérisés par une baisse du tonus parasympathique, sans excitation sympathique réciproque compensatoire, ou par une inhibition des deux systèmes (par exemple situation physiologique compromise).

Stress et homéostasie : nouvelles définitions

Le système nerveux autonome intervient dans l'expression physiologique du stress. Les perturbations d'activité du système nerveux autonome amenant des ruptures de l'homéostasie permettent de nouvelles définitions du stress et de la vulnérabilité au stress, rapportées au système nerveux autonome. Des mesures à base physiologique peuvent être recueillies de façon objective dans des situations cliniques avec surveillance du stress et de la vulnérabilité à celui-ci. Deux points essentiels doivent être discutés :

1. les fondements théoriques de l'évaluation des variables autonomes spécifiques en tant qu'indices de

stress ;

2. la technologie nécessaire pour réaliser une telle évaluation dans un contexte clinique.

Le système nerveux autonome répond à la fois aux besoins des viscères internes et aux sollicitations des stimuli externes. Le système nerveux central intervient pour répartir les ressources en fonction des exigences internes et externes. Les perceptions et les menaces supposées de la survie, indépendamment des caractéristiques physiques réelles de la stimulation, peuvent entraîner une baisse massive du tonus parasympathique et une stimulation réciproque du tonus sympathique. L'équilibre variable entre les besoins externes et internes peut être utilisé pour préciser les définitions de stress et d'homéostasie. Selon ce modèle théorique, le stress et l'homéostasie sont interdépendants. L'homéostasie reflète la régulation viscérale interne, alors que le stress traduit l'assujettissement des besoins internes en réponse aux besoins externes. Lorsque le système parasympathique ne répond pas parfaitement aux besoins internes (dépression du système nerveux parasympathique), l'organisme vit un état de stress. Ainsi la mesure du tonus parasympathique peut exprimer le stress et la vulnérabilité à celui-ci.

Le concept d'homéostasie n'est pas nouveau. Walter Cannon [11] a créé et défini ce terme en précisant que «les réactions physiologiques coordonnées, spécifiques à l'organisme vivant, qui maintiennent stables la plupart des états organiques, sont si complexes et si particuliers aux organismes vivants, qu'on a suggéré d'utiliser un terme spécifique pour ces états : l'homéostasie». Les travaux de Cannon ont bénéficié des études faites antérieurement par Claude Bernard. La conception de Claude Bernard du «milieu intérieur» comprenait les mécanismes physiologiques responsables du maintien de

la constance de l'environnement interne. Au fur et à mesure de l'évolution de ses travaux, Claude Bernard a mis l'accent sur l'aspect dynamique et variable de l'action du système nerveux pour maintenir les variations du «milieu intérieur» dans un intervalle limité [7].

L'homéostasie ne reflète pas un état statique. Elle se définit plutôt comme la rétroaction dynamique et les processus de régulation nécessaires au maintien des états internes à l'intérieur d'un intervalle où le fonctionnement est assuré. A travers le temps, le concept a beaucoup perdu de sa richesse en étant souvent considéré comme représentant un état interne statique. Cliniquement, la perte de variabilité endogène des systèmes périphériques sous contrôle nerveux, comme la mobilité gastrique ou le rythme cardiaque, est un signe de perturbation physiologique sévère.

Dans notre modèle physiologique le système nerveux parasympathique répond aux besoins viscéraux de base permettant l'homéostasie, alors que le système nerveux sympathique répond aux sollicitations externes.

Ainsi, l'état du système parasympathique est parallèle à l'homéostasie. La baisse du tonus parasympathique en réponse à une stimulation peut définir le stress alors que le tonus parasympathique avant cette stimulation traduit la vulnérabilité au stress. Ainsi, ce n'est pas l'état du système nerveux sympathique qui définit le stress ou la vulnérabilité au stress et ceux-ci peuvent être appréciés indépendamment des variations majeures du tonus sympathique.

Il est important de noter que, chez beaucoup d'enfants en bonne santé, une baisse temporaire du tonus parasympathique s'accompagne d'une augmentation des manifestations de type sympathique. A l'inverse, des enfants en situation de détresse peuvent ne pas présenter de réactivité sympathique par baisse du tonus

sympathique. De plus, ces enfants peuvent avoir un tonus parasympathique abaissé, voire une absence de réactivité parasympathique et apparaissent cliniquement comme stressés de façon chronique ou comme présentant une instabilité physiologique.

Cette conception amène à définir l'homéostasie comme un état autonome subvenant aux besoins viscéraux en l'absence de stimulation externe. Cet état est défini par un niveau élevé du tonus parasympathique. Le stress correspondrait à l'état autonome témoignant d'une rupture de l'homéostasie par dépression du tonus parasympathique. Ainsi le degré de stress peut être mesuré physiologiquement. De plus, l'état autonome habituel avant un événement clinique traduit la vulnérabilité au stress du sujet. Les individus présentant des problèmes d'homéostasie (c'est-à-dire un abaissement du tonus parasympathique) auront une vulnérabilité maximale au stress.

L'évaluation du stress : surveillance du tonus vagal

Etant donné le développement ci-dessus, il est nécessaire d'identifier et de quantifier un indicateur de l'activité parasympathique. La mesure la plus accessible de l'activité parasympathique peut être tirée du rythme cardiaque. Les structures bulbaires surveillent en permanence l'état autonome périphérique et régulent les influx efférents vagues en direction du nœud sino-auriculaire. Une structure bulbaire (le noyau ambigu) représente la source principale de la branche du vague qui régule le rythme cardiaque. L'activité de ces fibres efférentes est rythmique, avec une fréquence analogue à la fréquence respiratoire, et imprime un élément respiratoire dans le rythme cardiaque. Ce phénomène constitue l'arythmie respiratoire sinusale et se

caractérise par une augmentation de la fréquence cardiaque (généralement inspiratoire) ainsi que d'une diminution de cette fréquence (généralement expiratoire). L'amplitude de l'arythmie sinusale respiratoire fournit un indicateur validé et aisément mesurable du tonus parasympathique vagal [12]. Ceci sera décrit ci-dessous sous le nom de tonus vagal. Grâce à la technologie moderne, il est possible d'effectuer un monitoring direct des changements de l'influence du tonus vagal sur le cœur [13].

Le nerf vague est le 10^e nerf crânien. Il provient du tronc cérébral et se projette, indépendamment de la moelle épinière, à de nombreux organes dont le cœur et le système digestif. Le nerf vague n'est pas une voie de transmission simple mais un système complexe bi-directionnel avec des branches myélinisées reliant le tronc cérébral aux différents organes-cibles. Ces voies permettent une transmission directe et rapide entre les structures cérébrales et les organes visés de façon spécifique. Ainsi, le tonus vagal peut être particulier à un organe cible, sans qu'il soit généralisé à l'ensemble des viscères. Puisque le nerf vague contient à la fois des fibres efférentes (c'est-à-dire motrices) et afférentes (c'est-à-dire sensibles), il entraîne une rétroaction dynamique entre les centres cérébraux de contrôle et les organes-cibles, permettant ainsi l'homéostasie.

Darwin [14] a pressenti l'importance du nerf pneumogastrique dans la régulation de la réponse au stress. Bien qu'il se soit centré sur la mimique pour définir les émotions, ses observations sont applicables aux émotions liées au stress. Darwin a reconnu la relation dynamique entre le nerf vague et l'activité du système nerveux central qui accompagne l'expression spontanée des émotions. Ainsi a-t-il énoncé que : «...lorsque le mental est fortement

sollicité, nous pouvons nous attendre à un retentissement instantané direct sur le cœur, ce qui est universellement admis. Lorsque le cœur est affecté, cela agit sur le cerveau qui lui-même agit sur le cœur par l'intermédiaire du nerf pneumogastrique (vague). Ainsi, à chaque excitation, il y aura action et réaction mutuelle entre les deux plus importants organes du corps» (p. 69). Darwin a attribué ces conceptions à Claude Bernard dans le cadre de la régulation nerveuse du «milieu intérieur».

Pour Darwin, lorsque survient une émotion, le rythme cardiaque change instantanément ce qui retentit sur le fonctionnement cérébral, ce qui modifie l'activité cérébrale et les structures du tronc cérébral stimulent le cœur par l'intermédiaire des nerfs crâniens (vague). Darwin insiste sur l'effet rétroactif du cœur vers le cerveau indépendamment de la moelle épinière et du sympathique ainsi que sur le rôle régulateur du nerf pneumogastrique (appelé vague à la fin du XIX^e siècle) dans l'expression des émotions.

Le vague est un système neural complexe. Il est bilatéral, avec une branche droite et une branche gauche. Chaque branche a deux noyaux-sources, les fibres ayant leur origine soit dans le noyau moteur dorsal soit dans le noyau ambigu. Le noyau ambigu droit envoie au nœud atrio-ventriculaire la stimulation principale pour la régulation du rythme cardiaque [17], ainsi qu'au larynx pour contrôler l'intonation vocale. Le stress aigu, en particulier lors d'actes douloureux, va de pair avec une accélération du rythme cardiaque et des cris aigus (cris aigus des nourrissons qui souffrent beaucoup). Ces deux signes sont dus à un effondrement des stimulations vagales provenant du noyau ambigu. Ces stimulations vagales peuvent agir rapidement et modifier instantanément le rythme cardiaque et la hauteur du

timbre vocal. A la différence des stimulations vagales involontaires et souvent prolongées provenant du noyau moteur dorsal, celles qui proviennent du noyau ambigu peuvent être rapides et transitoires lorsqu'elles sont associées à la douleur ou au désagrément. En fait, le noyau central de l'amygdale est en relation directe avec le noyau ambigu. Ainsi, la branche du vague provenant du noyau ambigu est étroitement et rapidement en rapport avec l'expression et la régulation de l'émotion [18].

Bien que la branche du vague provenant du noyau ambigu engendre une réponse rapide aux stimulations, elle permet aussi de répondre au stress chronique dû à la maladie et à l'instabilité physiologique. A l'inverse de la diminution transitoire de l'activité vagale lors du stress aigu, lors du stress chronique le système vagal est déprimé de manière prolongée. Lorsqu'il s'agit d'un stress aigu comme la circoncision, le tonus vagal est vite déprimé mais la récupération est rapide [1]. A l'inverse, même chez des nouveau-nés à haut risque dont l'état est stable, le tonus vagal est déprimé de façon significative par rapport à la normale et cette différence persiste même durant le sommeil (cf. résultats présentés plus loin).

Tonus vagal : techniques de mesure

Une méthode facile pour évaluer le contrôle vagal du nœud sino-auriculaire (correspondant au tonus vagal cardiaque) est de mesurer l'arythmie respiratoire sinusale. L'arythmie respiratoire sinusale est caractérisée par une augmentation et une diminution de la fréquence cardiaque. L'accélération du rythme cardiaque correspond à la phase de l'inspiration pendant laquelle les centres du tronc cérébral de contrôle de la respiration

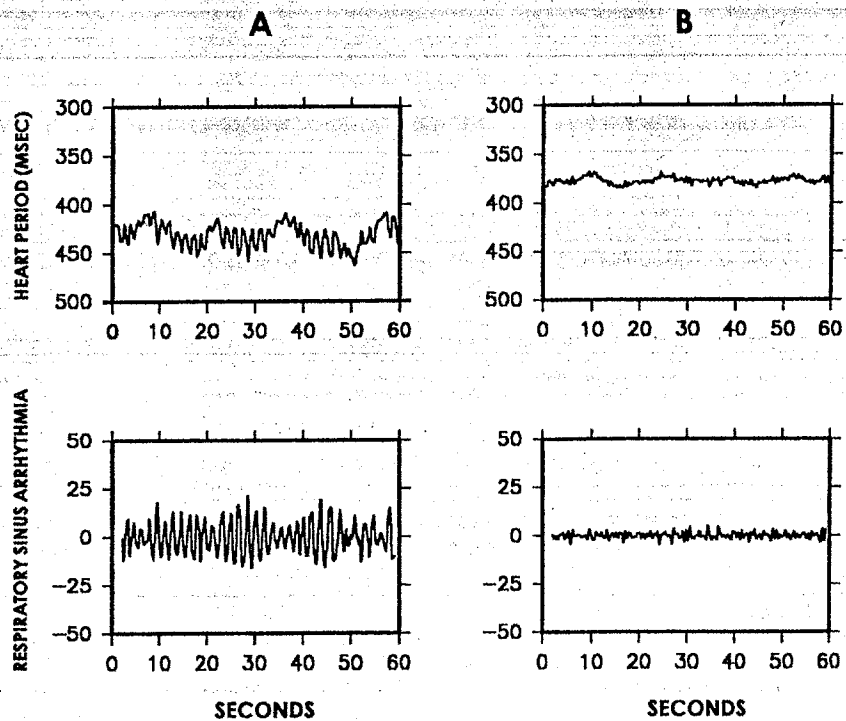
diminuent l'action du vague sur le cœur. La baisse de fréquence cardiaque survient lors de l'expiration et du rétablissement de l'influence vagale sur le cœur.

La mesure de l'arythmie respiratoire sinusale nécessite un enregistrement électrocardiographique (onde R) et le chronométrage des battements cardiaques avec une précision de l'ordre de la milliseconde. Le tonus vagal cardiaque en est déduit grâce à une série de calculs basés sur les séries temporelles. Ces calculs font plus référence à la périodicité qu'à la fréquence cardiaque. Cette périodicité cardiaque est la séquence des intervalles de temps séparant les battements cardiaques. Les données de la fréquence cardiaque requièrent une transformation de la période cardiaque, effectuée en déterminant combien de fois chaque période cardiaque, exprimée en millisecondes, pourrait se produire en une minute (c'est-à-dire 60000 millisecondes par minute/par période cardiaque en millisecondes). Les données sont traitées à l'aide d'une méthode brevetée [13]. La technique comporte l'application de filtres conçus pour extraire uniquement l'arythmie respiratoire sinusale. La courbe représentant la périodicité cardiaque est sinusoidale avec une amplitude et une période définies. L'amplitude est le reflet des influences sur le nœud sino-auriculaire et la période correspond à la régulation respiratoire d'origine bulbaire et provenant aussi du noyau ambigu [19]. Une excellente mesure du tonus vagal cardiaque peut être réalisée à partir de l'amplitude de l'arythmie respiratoire sinusale.

La cause première de variabilité du rythme cardiaque est due à l'alternance de l'augmentation et de la diminution du passage des influx nerveux du vague vers le cœur [20]. Lorsqu'il y a un blocage vagal du fait d'un acte chirurgical [21] ou de médicaments [22], le rythme cardiaque ne

Figure 1

Les courbes supérieures montrent la période cardiaque (temps en millisecondes séparant deux battements cardiaques) pendant 60 secondes. Il s'agit d'un nouveau-né à bas risque (A) et à haut risque (B). Les courbes inférieures montrent pour chaque nouveau-né le pattern de la période cardiaque définissant l'arythmie respiratoire sinusale.



présente pas de modification rapide de la fréquence ou d'oscillation périodique. Si le vague est intact, le rythme cardiaque montre des variations périodiques correspondant à la rétroaction provenant des interocepteurs de régulation des gaz du sang (processus respiratoires), de la pression sanguine et de la température. L'étude de la régulation nerveuse du cœur a permis de constater que les variations rapides de rythme cardiaque associées aux processus respiratoires (l'arythmie sinusale respiratoire) sont sous la dépendance exclusive des voies vagales. Comme nous l'avons dit, l'amplitude et la périodicité des variations du rythme cardiaque (arythmie sinusale) ont leur origine dans le noyau ambigu droit. Cela n'exclut pas qu'il puisse y avoir d'autres origines des voies vagales, au niveau du noyau ambigu gauche ou même dans le noyau moteur dorsal. Néanmoins, la neuroanatomie montre nettement que l'arythmie sinusale est sous la dépendance des fibres vagales, provenant du noyau ambigu droit, qui se terminent au niveau du nœud sinoauriculaire. Les rythmes plus lents associés à la régulation de la pression artérielle et à la régulation thermique résultent de systèmes de rétroaction complexe comportant des composants sympathiques et leur retentissement sympathique sur le vague [23].

Vulnérabilité au stress dans la période néonatale

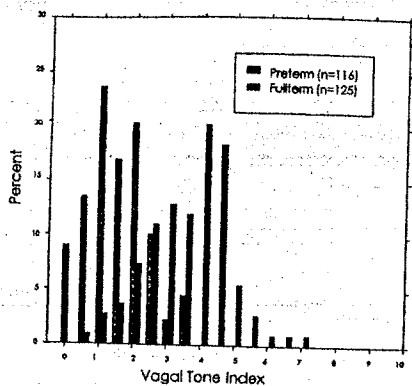
La figure 1 montre les paatterns de la période cardiaque, mesurés pendant le sommeil, chez un nouveau-né à bas risque et chez un nouveau-né à haut risque. Les tracés du haut montrent la période cardiaque d'un battement à l'autre sur 60 secondes, alors que ceux du bas illustrent la partie de la périodicité cardiaque

correspondant à l'arythmie respiratoire sinusale. On peut noter que, même sur un enregistrement d'une minute, les caractéristiques des deux tracés néo-nataux peuvent être facilement distinguées. Comparé au tracé du nouveau-né à haut risque (B), le tracé du nouveau-né à bas risque (A) a une plus grande variabilité d'un battement à l'autre et des oscillations liées à la fréquence respiratoire nettement identifiables. Dans la situation néonatale à bas risque (A), ces oscillations ont une fréquence respiratoire avec une amplitude d'environ +/- 10 msecondes. Dans la situation à haut risque (B), la courbe du haut (correspondant à la périodicité cardiaque) est plus aplatie (moins de variabilité d'un battement à l'autre) et la courbe du bas ne montre pas de rythme respiratoire bien net.

La figure 2 montre la distribution des fréquences (histogramme) du tonus vagal chez des nouveau-nés normaux à terme et chez des prématurés à haut risque. Le nombre de nouveau-nés à terme était de 125 ; celui de nouveau-nés à haut risque,

de 116. Tous les nouveau-nés à terme étaient nés par les voies naturelles, ne présentaient pas de pathologie neurologique ou autre et avaient à 5 minutes de vie un score d'Apgar de 8 et plus. Dans le groupe à haut risque, 56 % des nouveau-nés avaient une hémorragie intra-ventriculaire et 47 % une détresse respiratoire ou une autre anomalie pulmonaire. Les mesures concernant les enfants nés à terme ont été pratiquées entre 21 et 48 heures après la naissance, durant le sommeil. Les nouveau-nés à haut risque étaient prématurés (26 à 34 semaines de gestation) et ont été testés à un âge gestationnel corrigé (âge gestationnel + durée du post-partum) de 35 à 37 semaines. Les nouveau-nés à haut risque ne recevaient pas de ventilation assistée lors des enregistrements et étaient monitorés pendant le sommeil à une période où aucun soin infirmier n'était prodigué. Les index de tonus vagal sont reportés en logarithmes naturels de la variance de la période cardiaque définissant l'arythmie respiratoire sinusale (cf. tracés inférieurs de la figure 1).

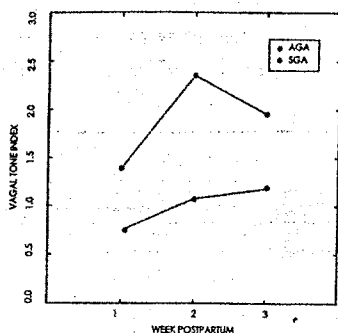
Figure 2
Distribution de l'indice de tonus cardiaque vagal chez des nouveau-nés à terme normaux et chez des prématurés en unité de soins intensifs néonataux. Les valeurs de cet indice vagal sont données en msec².



Lorsque l'amplitude de l'arythmie respiratoire sinusale est inférieure à une milliseconde, le tonus vagal est de zéro.

Comme le montre la figure 2, les distributions du tonus vagal sont significativement différentes, $F(1,239) = 214,4$, $p < .0001$. La moyenne du tonus vagal cardiaque est de 3.8 chez les nouveau-nés en bonne santé contre 1.7 dans le groupe à haut risque. La déviation standard de chaque groupe est d'environ 1.0. Puisque la fréquence respiratoire peut retentir sur la mesure du tonus vagal, cette fréquence fut mesurée chez 47 nouveau-nés à terme et 65 nouveau-nés à haut risque. Comme prévu, cette fréquence était significativement plus basse chez les nouveau-nés à terme (42 par minute) que chez les prématurés (soit 53,5 par minute) $F(1,110) = 25.7$ $p < .001$. Cependant, même si cette influence significative a été annulée par l'analyse de covariance, il y a encore une différence de tonus vagal nettement significative entre les deux groupes. Il est ainsi montré qu'existent d'importantes différences entre les nouveau-nés à terme et les nouveau-nés à haut risque. Mais il faut prendre en compte que ces deux catégories de nouveau-nés ont des âges gestationnels différents et que cette différence pourrait expliquer les différences observées. C'est pourquoi, pour déterminer si le tonus vagal est fonction de l'état de santé, indépendamment de l'âge gestation-

Figure 3
Tonus vagal mesuré à trois moments, séparés d'une semaine chez des nouveau-nés à haut risque (de faible poids pour leur âge gestationnel, SGA) ou à bas risque (poids en rapport avec l'âge gestationnel [AGA]). Il s'agit de nouveau-nés prématurés appariés pour l'âge gestationnel.



nel, nous avons comparé celui-ci chez des nouveau-nés ayant tous 32 à 34 semaines de gestation mais présentant un risque pathologique faible ou élevé. Tous les nouveau-nés à haut risque étaient de petit poids pour leur terme et la plupart présentaient en outre d'autres facteurs de risque. Les nouveau-nés du deuxième groupe étaient dans les normes correspondant à leur âge gestationnel et ne présentaient aucun autre facteur de risque que la prématurité. Ces résultats sont présentés dans la figure 3, en ce qui concerne le groupe à haut risque ($n=10$) et le groupe à bas risque ($n=13$) de ces prématurés. Le tonus vagal cardiaque est significativement plus élevé dans le groupe à bas risque (AGA) que dans le groupe à haut risque (SGA), $F(1,21) = 8,5$, $p < .01$. De tels résultats indiquent que le tonus cardiaque vagal est directement en rapport avec l'état de santé, indépendamment de l'âge gestationnel. Lorsque les deux groupes sont mélangés, il y a un rapport étroit entre le tonus vagal de la deuxième et de la troisième séance ($r(23) = 0.79$). A l'intérieur d'un même groupe, les corrélations entre le tonus vagal à la deuxième et la troisième séance sont de même ampleur (par exemple, 0.61 dans le groupe à haut risque et 0.86 dans le groupe à bas risque). Toutefois, il faut noter que le tonus vagal dans le groupe à bas

risque augmente de façon significative entre la première et la deuxième séance. Cette augmentation est vraisemblablement due davantage à la stabilisation physiologique suivant la naissance plutôt qu'à une maturation rapide du système vagal.

Les exemples cités montrent que la mesure du tonus vagal chez les nouveau-nés à haut risque peut fournir un indice sensible de vulnérabilité au stress. Conformément au modèle ci-dessous du stress et de la vulnérabilité au stress, les nouveau-nés à haut risque ont un tonus parasympathique limité pour réguler leur état interne alors qu'ils sont simultanément soumis aux contraintes de l'environnement, en particulier à la nécessité d'assurer la thermorégulation et de faire face aux stimuli sensoriels, dont les gestes médicaux supposés douloureux.

Réactivité vagale au stress : coût physiologique de la réponse à l'agression

Le système vagal répond aux besoins fluctuants de l'organisme, en augmentant ou en diminuant sélectivement son influence sur la périphérie. Ainsi peut-il y avoir une baisse de tonus vagal augmentant la fréquence cardiaque pour faire face à une demande métabolique accrue ou une augmentation de ce tonus pour réguler les polypeptides digestifs et la motilité gastrique. L'adaptabilité du nourrisson n'est pas basée simplement sur le niveau tonique de la fonction autonome mais sur la capacité du système nerveux autonome à répondre de façon adaptée aux stimulations internes ou de l'environnement. Ainsi, lors de gestes médicaux douloureux comme la circoncision, le tonus vagal est aboli [1]. A l'inverse, pendant l'alimentation par gavage de nouveau-nés prématurés, le tonus vagal est augmenté [24].

Lorsque des nourrissons montrent une augmentation du tonus vagal pendant le gavage et une diminution de ce tonus au dessous du niveau «pré-gavage» après le repas, ils sortent de l'hôpital en moyenne deux semaines plus tôt que les nourrissons qui ne présentent pas ce type de réaction. De telles réactions sont indépendantes du poids de naissance, de l'âge gestationnel à la naissance ou d'autres facteurs cliniques. Le tonus vagal avant le gavage peut également être un élément prédictif du gain pondéral. Ainsi, cette réactivité vagale apporte une autre dimension en rapport avec le risque clinique.

Les mesures de tonus vagal ouvrent une importante «fenêtre» sur la régulation centrale du système nerveux autonome. Des mesures du tonus vagal pendant le sommeil ou des conditions non stressantes donnent des indications sur les retroactions homéostatiques normale, alors que des mesures effectuées lors de stimulations sensibles ou cognitives fournissent des indications sur le fonctionnement adaptatif. Ainsi, à des niveaux bas du tonus vagal correspondent des populations à haut risque, alors qu'une réponse vagale atypique même chez des nouveau-nés dont le tonus vagal de base est normal semble définir un sous-groupe de nouveau-nés ayant des problèmes de comportement et de régulation [24, 25].

Le système nerveux autonome a de nombreux rôles physiologiques. Il doit assurer la régulation de la tension artérielle de façon à ce qu'une quantité suffisante de sang atteigne le cerveau. Il doit aussi surveiller les gaz du sang. Lorsqu'il y a des modifications des taux d'oxygène ou de dioxyde de carbone, des changements des paramètres cardio-pulmonaires sont immédiatement mis en œuvre par la modulation neurale directe au niveau du cœur, du tonus vaso-moteur et des poumons. Le sys-

tème nerveux autonome contrôle également la digestion et le métabolisme. Ces effets du système nerveux autonome sont essentiels pour les fonctions vitales : ergotropes (le travail), trophotropes (la croissance) [8]. Ainsi une branche du nerf vague provenant du noyau moteur dorsal contrôle les polypeptides digestifs et la motilité gastrique [26]. Le vague peut jouer un rôle inhibiteur direct sur la stimulation sympathique du myocarde [27]. De plus, le système limbique qui, pour les psycho-physiologistes module l'activation du système autonome seulement par excitation sympathique, a une action inhibitrice directe sur les cellules d'où le vague est issu [28]. Les régions du tronc cérébral d'où sont originaires les efférents du vague permettent d'augmenter le tonus vagal pour maintenir les états de trophicité ou de déprimer le tonus vagal pour faciliter la mobilisation immédiate de l'organisme.

La recherche sur les autres espèces montre que le tonus vagal augmente pendant le développement [29]. Parallèlement à cette élévation du tonus vagal, il y a une amélioration des comportements de découverte et d'auto-régulation. Dans nos travaux portant sur les nourrissons, nous avons rapporté qu'un tonus vagal élevé est associé à la mémoire de reconnaissance visuelle [30, 31]. Une revue d'ensemble fait le point sur le tonus vagal et l'affectivité [32].

Di Pietro et Porges [24] ont également évalué chez les prématurés le rapport entre tonus vagal et le comportement lors du gavage. Dans cette étude, les différences individuelles de tonus vagal sont liées de façon significative au comportement pendant le gavage.

De même, Huffman et coll. [33] ont observé que des nourrissons âgés de trois mois et ayant un tonus vagal élevé, s'habituent plus rapidement à de nouveaux stimuli visuels et font preuve de plus d'attention que des

enfants ayant un tonus vagal bas. De plus, Porges et Lipsitt [34] ont montré que chez le nouveau-né, les différences individuelles de tonus cardiaque vagal étaient en rapport avec les modifications de rythme cardiaque liées aux stimulations gustatives.

Les médicaments qui abaissent le tonus vagal semblent diminuer l'attention soutenue. Par exemple, dans une étude évaluant les effets du sulfate d'atropine sur les performances sensori-motrices, non seulement une dépression du tonus vagal liée à la dose mais encore une baisse des performances liée à la dose médicamenteuse [22]. Nous avons aussi mené une recherche sur l'anesthésie par inhalation en faisant un parallèle entre la baisse de conscience et le tonus vagal. L'anesthésie par inhalation déprime le tonus vagal et, lorsque le malade redevient conscient, parallèlement le tonus vagal augmente [35].

Avec le développement de la mesure du tonus vagal, nous sommes à même de mieux en connaître les mécanismes, de même que l'interaction entre tonus vagal et réactivité du système nerveux autonome. Les études utilisant l'indice de tonus vagal confirment l'hypothèse que le tonus vagal peut être un indicateur de stress et de vulnérabilité au stress. Porter, Porges et Marshall [1] ont montré chez les nouveau-nés une chute très importante de tonus vagal pendant la circoncision. Les nouveau-nés ayant un tonus vagal plus élevé non seulement ont présenté des accélérations cardiaques plus importantes mais encore des cris de plus basse fréquence lors des gestes chirurgicaux.

Porter et Porges [2] ont également montré chez des enfants prématurés que les variations de rythme cardiaque pendant les ponctions lombaires étaient directement en rapport avec les différences individuelles de tonus vagal.

Conclusion

La définition du stress et de la vulnérabilité au stress repose sur des bases physiologiques. Les concepts de stress et d'homéostasie sont interdépendants et se manifestent par l'activité du système nerveux parasympathique. A la différence de la conception habituelle nous montrons que le système nerveux parasympathique intervient comme régulateur de réactivité et de vulnérabilité au stress. Un tel mécanisme suggère qu'une surveillance précise de l'activité parasympathique permet une estimation du stress.

Une explication physiologique est proposée pour justifier une plus grande prise en compte de l'activité parasympathique que de l'activité sympathique pour apprécier la vulnérabilité et la réactivité au stress. La mesure du tonus vagal cardiaque à partir des variations de rythme cardiaque est présentée comme une méthode d'appréciation des fluctuations parasympathiques. La mesure du tonus vagal est un instrument de mesure dont les paramètres statistiques sont comparables d'un malade à l'autre et au long de la vie. Cette méthode est indépendante des stades de développement cognitif ou moteur et est facile à utiliser même chez des nouveau-nés. C'est une méthode non invasive qui estime l'impact des différents traitements chez le jeune nourrisson et permet d'identifier les individus vulnérables au stress.

En conclusion, les définitions actuelles du stress ont une utilité limitée, en partie en raison d'un raisonnement circulaire et en partie en raison de la tendance de la recherche à être trop centrée sur la participation du système nerveux sympathique. Le tonus vagal est un nouveau indicateur de stress et de vulnérabilité au

stress, ayant de multiples applications en médecine, et ayant une valeur particulière en pédiatrie. □

Bibliographie

- [1] Porter, FL, Porges, SW, & Marshall, RE. : Newborn pain cries and vagal tone: parallel changes in response to circumcision. *Child Dev.* 1988;59:495-505
- [2] Porter, FL, & Porges, SW. (1988). Neonatal cardiac responses to lumbar punctures. *Infant Beh.* 1988;11:261 (abstract)
- [3] Naylor, D, Coates, TJ, & Kan, J. Reducing distress in pediatric cardiac catheterization. *Am J Diseases of Children* 1984;138:726-729
- [4] Field, T, & Goldson, E. Pacifying effects of nonnutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics* 1984; 74:1012-1015.
- [5] Lewis, M., & Thomas, D. Cortisol release in infants in response to inoculation. *Child Dev.* 1990;61:50-59.
- [6] Cannon, WVB. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. An account of recent researches into the function of emotional excitement. New York: D. Appleton, 1929
- [7] Bernard, C. Lessons on the phenomena of life common to animals and vegetables. Second lecture: the three forms of life. 1878-1879. Reprinted in Langley, L, ed. Homeostasis: Origins of the concept. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross; 1973;129-151
- [8] Gellhorn, E. Principles of autonomic-somatic integrations: Physiological basis and psychological and clinical implications. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1967
- [9] Langley, JN. The autonomic nervous system. Vol. 1. Cambridge: Heffer and sons, 1921
- [10] Hess, WVR. Diencephalon, autonomic and extrapyramidal functions. New York: Grune and Stratton; 1954
- [11] Cannon, WVB. Organization for Physiological Homeostasis. *Physiol. Rev.* 1929;9:399-431
- [12] Porges, SW. Respiratory sinus arrhythmia: Physiological basis, quantitative methods, and clinical implications. In Grossman, P, Janssen, K & Vaitl D, eds. *Cardiorespiratory and cardio-somatic psychophysiology*. New York: Plenum; 1986;101-115
- [13] Porges, SW. Method and apparatus for evaluating rhythmic oscillations in aperiodic physiological response systems. United States Patent no. 4,520,944;1985
- [14] Darwin, C. The expression of the emotions in man and animals. London: John Murray; 1872 (Reprinted, Chicago: University of Chicago Press; 1965)
- [15] Truex, RC. & Carpenter, MB. Human neuroanatomy. Baltimore: Williams and Wilkins; 1969.
- [16] Williams, P. Gray's anatomy. New York: Livingstone; 1989.
- [17] Hopkins, DA. The dorsal motor nucleus of the vagal nerve and the nucleus ambiguus: Structure and connections. In R. Hainsworth, P.N. McWilliams & D.A.S.G. Mary (Eds), *Cardiogenic reflexes*. Oxford: Oxford University Press; 1987, pp.185-203.
- [18] Porges, SW., Doussard-Roosevelt, JA, & Maiti, AK. Vagal tone and the physiological regulation of emotion. In N.A. Fox (Ed.), *Emotion regulation: Behavioral and biological considerations*. Monograph of the Society for Research in Child Development; in press.
- [19] Haselton, JR, Solomon, IC, Motekaitis, AM, and Kaufman, MP. Branchomotor vagal preganglionic cell bodies in the dog: an anatomic and functional study. *J. Appl. Physiol.* 73(3):1122-1129, 1992.
- [20] Porges, SW, McCabe, PM, & Yongue, BG. Respiratory-heart rate interactions: Psychophysiological implications for pathophysiology and behavior. In Cacioppo, J & Petty R, eds. *Perspectives in cardiovascular psychophysiology*. New York: Guilford; 1982;223-264
- [21] Zbulit, JP, Murdock, DK, Lawson, L., Lawless, CE, Von Dreele, MM, & Porges, SW. Use of power spectral analysis of respiratory sinus arrhythmia to detect graft rejection. *Journal of Heart Transplantation*, 1988;7:280-288
- [22] Dellinger JA, Taylor HL, Porges SW. Atropine sulfate effects on aviator performance and on respiratory-heart rate period interactions. *Aviat Sp En.* 1987;58:333
- [23] Akselrod, S, Gordon, D., Madwed, JB, Snidman, NC, Shannon, DC, & Cohen, RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J. Physiol.* 249 (Heart Circ. Physiol. 18): H867-875, 1985.
- [24] DiPietro, JA, & Porges, SW. Vagal responsiveness to gavage feeding as an index of preterm status. *Pediatr Res.* 1991;29:231-236
- [25] DeGangi, GA, DiPietro, JA, Greenspan, SI, & Porges, SW. Psychophysiological characteristics of the regulatory disordered infant. *Infant Beh.* 1991;14:37-50.
- [26] Uvnas-Moberg, K. Gastrointestinal hormones in mother and infant. *Act Paed Sc (Supl)*. 1989;351:88-93
- [27] Levy, MN. Parasympathetic control of the heart. In Randall, WC, ed. *Neural regulation of the heart*. New York: Oxford University Press; 1977.
- [28] Schwaber, JS, Kapp, BS, & Higgins, G. The origin and the extent of direct amygdala projections to the region of the dorsal motor nucleus of the vagus and the nucleus of the solitary tract. *Neurosci. L* 1980;20:15-20
- [29] Larson, SK, & Porges, SW. The ontogeny of heart period patterning in the rat. *Develop Psy.* 1982;15:519-528
- [30] Linnemeyer, SA, & Porges, SW. Recognition memory and cardiac vagal tone in 6-month-old infants. *Infant Beh.* 1986;9:43-56
- [31] Richards, JE. Respiratory sinus arrhythmia predicts heart rate and visual responses during visual attention in 14- and 20-week-old infants. *Psychophysiol.* 1985;22:101-109
- [32] Porges, SW. Vagal tone: A mediator of affect. In JA Garber and KA Dodge (Eds.), *The development of affect regulation and dysregulation*. New York: Cambridge University Press; 1990
- [33] Huffman, IC, Bryan, YE, Pedersen, FA, & Porges, SW. Infant temperament: relationships with heart rate variability. Unpublished manuscript; 1988
- [34] Porges, SW, & Lipsitt, IP. Neonatal responsivity to gustatory stimulation: The gustatory-vagal hypothesis. *Infant Behavior and Development*, 16, 487-494, 1993.
- [35] Donchin Y, Feld JM, Porges SW. The measurement of respiratory sinus arrhythmia during recovery from Isoflurane-Nitrous Oxide anesthesia. *Anesth Anal.* 1985;64:811-34

Remerciements

Cette publication et une partie de ce travail de recherche ont été assurés grâce à la subvention HD 22628 provenant du National Institute of Child Health and Human Development et à la subvention MCJ 240622 du Maternal and Child Health Bureau.

Adresse de l'auteur :
University of Maryland
Institute for Child Study
College of Education
3304 Benjamin Building
College Park
Maryland 20742-1311 USA