

Hippocampe, neurogenèse et émotions

CATHERINE BELZUNG

iBrain U1253, Faculté des Sciences, Parc Grandmont, 37200 Tours

L'hippocampe

À la fin du XVI^{ème} siècle, Giulio Cesare Aranzio, un élève du célèbre anatomiste Vesale, fut le premier à décrire cette région des lobes temporaux du cerveau, en comparant sa forme à celle d'un animal marin, d'où son nom : l'hippocampe. Au XIX^{ème} siècle, sa morphologie et sa circuiterie interne furent décrites de façon plus détaillée. On sait à présent que l'hippocampe est constitué principalement du gyrus denté, de la corne d'Ammon (CA) elle-même subdivisée en différentes parties (CA1, CA2, CA3, CA4) et du subiculum. L'information du monde extérieur est d'abord traitée dans des zones spécifiques et spécialisées de chaque cortex sensoriel (auditif, visuel, somatosensoriel), puis synthétisée dans des zones corticales multimodales comme le cortex entorhinal. Ce dernier envoie des informations à l'hippocampe au travers d'axones qui projettent sur les cellules granulaires du gyrus denté, qui à son tour projette massivement vers les neurones pyramidaux de la zone CA3, lesquels projettent vers les cellules pyramidales de la zone CA1, qui envoie à son tour des axones vers le subiculum. Outre ce circuit

qui fut par la suite appelé « circuit tri-synaptique », l'évolution des méthodes d'étude du cerveau permirent plus récemment d'identifier trois régions distinctes au sein de l'hippocampe : l'hippocampe dorsal, l'hippocampe ventral (Figure 1) et plus récemment l'hippocampe intermédiaire.

Ces régions se différencient sur le plan moléculaire, mais aussi en ce qui concerne leurs afférences et leurs efférences. En effet, l'hippocampe dorsal reçoit des afférences du cortex cingulaire antérieur et des parties dorsales et médianes du noyau du Raphé alors que l'hippocampe ventral reçoit des afférences des parties dorsales et médianes du noyau du Raphé, de l'aire tegmentale ventrale, du cortex préfrontal ventromédial et de l'amygdale. Par ailleurs, la partie dorsale de l'hippocampe projette vers l'aire rétrospléniale et le septum alors que la partie ventrale projette vers l'amygdale, le noyau accumbens, l'hypothalamus, le noyau de la strie terminale et le cortex préfrontal médial. Ces différences de connexions suggèrent une fonction distincte de ces deux zones.

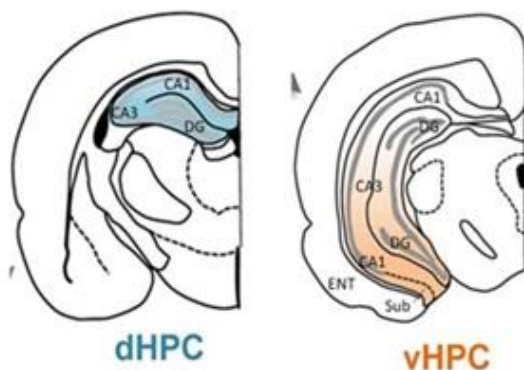


Figure 1 : Demi-coupes frontales dans le cerveau de rat au niveau de l'hippocampe dorsal (dHPC), et de l'hippocampe ventral (vHPC). CA1 – CA3 : Corne d'Ammon ; DG : gyrus denté ; ENT ; cortex entorhinal ; Sub : subiculum

Source : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00190/full>

Hippocampe et émotions

En 1952, Paul MacLean introduisit l'expression « système limbique » pour décrire un circuit composé de zones du cerveau inter-connectées entre elles et impliquées dans les comportements émotionnels. Pour MacLean, l'hippocampe fait partie de ce circuit, ce qui met cette région au cœur d'un système qui traite des émotions. Cette spécialisation fonctionnelle a été précisée davantage ces 20 dernières années, en particulier au travers d'études expérimentales chez le rongeur basées d'abord sur des lésions induites, puis sur des approches de stimulation et d'inhibition optogénétiques et chémogénétiques, l'électrophysiologie et l'imagerie calcique *in vivo*. Ces études ont d'abord permis de

montrer que les lésions de l'hippocampe ventral mais pas de l'hippocampe dorsal sont anxiolytiques. Au contraire, l'hippocampe dorsal est impliqué dans la représentation de l'espace, mais pas dans l'anxiété (1). Plus récemment, des études optogénétiques ont confirmé cette ségrégation fonctionnelle puisque des manipulations de l'hippocampe ventral, ou de ses afférences, ou de ses efférences corticales altèrent les comportements anxieux chez la souris. En outre, en utilisant l'imagerie calcique chez l'animal libre de ses mouvements, il a été montré que la région CA1 ventrale contient des « cellules d'anxiété » : ces cellules sont actives quand l'animal se trouve dans une situation anxiogène, et leur présence est enrichie dans une sous-population de neurones qui projettent vers l'hypothalamus latéral. La stimulation optogénétique de cette voie augmente les réponses de peur innée et les réponses d'évitement. Par ailleurs, des manipulations de la voie CA1 ventral-amygdale basolatérale n'affectent pas la peur innée, mais la peur conditionnée contextuelle (2). Cela indique que les neurones de l'hippocampe ventral sont capables de représenter des stimuli anxiogènes innés mais sont également capables, en mobilisant d'autres voies, de représenter la peur apprise. On retrouve la différenciation fonctionnelle entre les parties ventrales et dorsales en ce qui concerne le gyrus denté. En effet, l'activation optogénétique du gyrus denté ventral est suffisante pour augmenter l'anxiété innée (3).

Neurogenèse hippocampique

L'idée selon laquelle aucune forme de plasticité ne pourrait survenir dans le cerveau adulte remonte à la première moitié du XX^{ème} siècle et est souvent attribuée à tort au lauréat du prix Nobel en 1906, Santiago Ramon y Cajal. En réalité, Ramon y Cajal avait bien proposé l'idée de l'existence d'une plasticité neurale qui pourrait sous-tendre des processus mentaux (4). Cependant, à la même époque, d'autres courants de pensée insistaient plutôt sur l'idée d'une immuabilité des cellules cérébrales. Ce n'est que dans les années 1960 que le dogme a été progressivement ébranlé avec l'identification de cellules générées dans le cerveau du rongeur à l'âge adulte (5). Un doute persistait cependant, car il était possible qu'il ne s'agisse pas de neurones, mais d'un autre type de cellules cérébrales. Il fallut attendre les années 90 pour que le phénotype neuronal des nouvelles cellules soit confirmé de façon certaine. Ces nouveaux neurones, générés à l'âge adulte à partir de cellules souches cérébrales, ont été décrits dans de nombreuses espèces, y compris chez l'homme (malgré une polémique récente) et les primates non humains. Néanmoins, cette neurogenèse ne se retrouve pas dans tout le cerveau, mais principalement dans 2 zones, les bulbes olfactifs et le gyrus denté de

l'hippocampe. Certains travaux ont également décrit des zones neurogéniques dans l'area postrema et l'hypothalamus médiobasal. Dans l'hippocampe, les néoneurones sont générés au sein de la couche de cellules granulaire, et passent par différents stades avant d'atteindre l'âge adulte : le stade de cellule souche quiescente puis de cellule souche activée, le stade de cellule progénitrice, le stade neuroblaste et le stade immature (Figure 2). Une fois atteint l'âge adulte, ils sont fonctionnels, reçoivent des informations du cortex entorhinal, et projettent vers CA3. Ces cellules se distinguent des autres neurones par leur plasticité importante et leur excitabilité élevée. On peut dès lors s'interroger sur la fonction de ces nouvelles cellules : participent-elles aux fonctions de l'hippocampe, en particulier dans la gestion des émotions ?

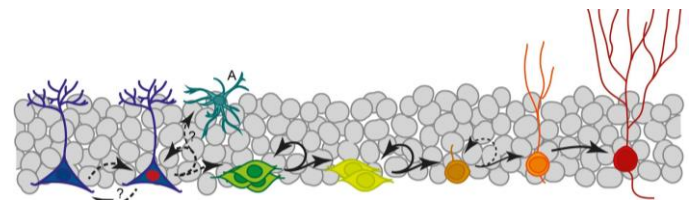


Figure 2 : La genèse des néoneurones du Gyrus denté (voir sa localisation sur la figure 1). En gris clair : les cellules granulaires. En violet : les cellules souches, en vert les progéniteurs neuronaux, en orange les neuroblastes qui aboutissent aux neurones immatures (en orange avec des dendrites) et des neurones matures (en rouge).

Source :

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00055/full>

Neurogenèse hippocampique, stress et émotions

Afin d'étudier la fonction des néoneurones hippocampiques, il est indispensable de disposer d'outils permettant d'augmenter ou de réduire le nombre ou la fonction de ces cellules. Cela est réalisable avec différentes approches expérimentales, comme l'irradiation focale de l'hippocampe (qui détruit les cellules souches), des manipulations génétiques permettant d'altérer la neurogenèse seulement à l'âge adulte, ou, plus récemment, avec la technique de l'optogénétique ou de la chemogénétique. Certaines de ces approches, comme l'irradiation focale, l'optogénétique et la chemogénétique offrent l'avantage de permettre une modification de la neurogenèse dans une sous partie de l'hippocampe (dorsale ou ventrale) et l'optogénétique permet d'altérer l'activité des néoneurones de façon ponctuelle. Les manipulations génétiques quant à elles affectent souvent plusieurs zones neurogéniques, incluant le bulbe olfactif, ce qui rend les résultats plus difficiles à interpréter (6).

A l'aide de ces méthodes, il a été montré que la neurogenèse hippocampique adulte est impliquée principalement dans un type d'émotion : l'anxiété innée et

la peur conditionnée. En effet, l'ablation de la neurogenèse adulte dans l'hippocampe augmente les comportements anxieux dans les tests d'anxiété innée comme un test d'émergence, celui du labyrinthe en croix surélevée ou un test d'évitement de prédateur (7). Par ailleurs, la stimulation chemogénétique de néoneurones hippocampiques générés à l'âge adulte mais immatures au moment de l'apprentissage, favorise le rappel de la peur conditionnée contextuelle, ce qui montre l'implication de ces cellules aussi dans certaines formes de peur apprise (8). A l'inverse, l'ablation ou l'inhibition de ces néoneurones hippocampiques bloque l'apprentissage et le rappel de la peur conditionnée contextuelle. On peut dès lors se demander si ces phénomènes peuvent être mis en relation avec les fonctions respectives de l'hippocampe dorsal ou ventral. Cela ne semble pas le cas : en effet, des études ont montré que l'apprentissage et le rappel de la peur conditionnée contextuelle étaient bloqués à la fois par l'inhibition des néoneurones situés dans l'hippocampe ventral mais aussi dorsal (9). Ces effets ne se retrouvent pas dans des protocoles de peur conditionnée non basées sur des indices contextuels. L'ensemble des résultats ci-dessus indique une implication des néoneurones de l'hippocampe dans la peur innée et dans la peur conditionnée contextuelle.

Certains auteurs se sont aussi intéressés plus spécifiquement à la fonction de ces néoneurones sur un plan plus théorique. En particulier, ils pourraient être décisifs pour deux processus cruciaux pour les émotions : la discrimination contextuelle (la capacité à distinguer deux contextes voisins : une bonne discrimination contextuelle permet par exemple d'associer un contexte A à un stimulus dangereux, et un contexte B, assez voisin du contexte A, à l'absence de danger) et l'encodage « conjonctif » (« *conjunctive encoding* »), c'est-à-dire la capacité à combiner différentes caractéristiques d'un stimulus (ses caractéristiques sensorielles, sa localisation, sa valence émotionnelle) en un « percept » unique. Ces deux processus sont tous les deux indispensables pour produire une réponse émotionnelle ajustée (10). On pourrait dès lors faire l'hypothèse que les néoneurones hippocampiques soient impliqués d'une manière plus générale dans les émotions. Cependant, ceci n'a pas été évaluée dans d'autres types d'émotions que la peur et l'anxiété, comme l'agression, le dégoût, le plaisir. On peut cependant noter que ces dernières émotions n'ont pas été mises en relation avec l'hippocampe d'une manière générale.

Neurogenèse hippocampique et pathologies des émotions

La peur et l'anxiété sont des émotions altérées dans certaines pathologies affectives, comme la dépression, le stress post-traumatique et les troubles anxieux tels que l'anxiété généralisée ou le trouble de panique. On peut dès lors s'interroger sur l'implication de la neurogenèse hippocampique non seulement dans les émotions normales, mais aussi dans les pathologies des émotions. Les évidences sont peu concluantes. En effet, à ce jour, il n'existe pas d'évidence expérimentale en faveur d'une implication de la neurogenèse hippocampique adulte dans les troubles anxieux. Par ailleurs, des manipulations de la neurogenèse hippocampique adulte n'altèrent pas les comportements de résignation liés à la pathologie dépressive (11). Cependant, par leur implication dans la discrimination contextuelle et dans l'encodage conjonctif, on peut penser que ces néo-neurones permettent de répondre de façon ajustée aux situations qui représentent un défi, comme les situations stressantes, en favorisant l'adaptation (10). Une perte de ces neurones pourrait donc conduire à une moins bonne réponse du sujet dans des conditions de stress, ce qui pourrait constituer un facteur de risque de psychopathologies dans des situations répétées de stress ou d'anxiété.

Conclusion

En conclusion, on peut dire que la neurogenèse hippocampique adulte, bien qu'associée à des processus computationnels favorisant l'adaptation, est surtout liée à certaines émotions spécifiques et normales, comme la peur et l'anxiété. Le lien avec d'autres émotions, ou avec des pathologies émotionnelles reste à démontrer.

catherine.belzung@univ-tours.fr

Références

1. Fanselow M.S. & Dong H.W. (2010) *Neuron* 65 : 7-10
2. Jimenez J.C. et al., (2018) *Neuron* 97 : 670-683
3. Kheirbeck M.A. et al., (2013) *Neuron* 77 : 955-968
4. De Felipe J. (2006) *Nat Rev Neurosci* 7 : 811-817
5. Altman J. (1962) *Science* 135 : 1127-1128
6. Semerci F. & Maletic-Savatic M. (2016) *Front Biol* 11 : 151-167.
7. Revest J.M. et al (2009) *Mol Psy* 14 : 959-967
8. Lods M, et al., (2022). *Prog Neurobiol.* 219:102364
9. Huckleberry KA, et al., (2018) *Neuropsychopharmacology.* 43:2487-2496.
10. Surget A. & Belzung C., (2022) *Mol Psy* 27: 403-421
11. Petrik D. et al., (2012) *Neuropharmacology* 62: 21–34.